



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2007

---

## **Diacetylmorphin in peroraler Verabreichung bei opioidabhängigen Probanden: 2-Jahres Follow-up**

Frick, Ulrich ; Ammann, Jeannine ; Rehm, Jürgen ; Uchtenhagen, Ambros

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-93117>

Published Research Report

Updated Version

Originally published at:

Frick, Ulrich; Ammann, Jeannine; Rehm, Jürgen; Uchtenhagen, Ambros (2007). Diacetylmorphin in peroraler Verabreichung bei opioidabhängigen Probanden: 2-Jahres Follow-up. Zürich: Schweizer Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF.

# **Diacetylmorphin in peroraler Verabreichung bei opioid- abhängigen Probanden: 2-Jahres Follow-up**

**Ulrich Frick, Jeannine Ammann, Jürgen Rehm,  
Ambros Uchtenhagen**

Endbericht zur verlängerten Beobachtungsperiode des Forschungsprojekts  
„Kohortenstudie zur Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit von  
Diacetylmorphin in peroraler Verabreichung bei opioidabhängigen Probanden“ des  
Bundesamts für Gesundheit - (Vertrag Nr. # 04.002523 / 2.24.02.-215 )

Revidierter Forschungsbericht Nr. 0218  
aus dem Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung

Februar 2007



## Executive Summary

Um die Anwendung von Diacetylmorphin (DAM) in Tablettenform im Rahmen der Heroin gestützten Behandlung in eine reguläre Behandlung als Arzneimittel zu überführen, wurde vom Bundesamt für Gesundheit eine prospektive Kohortenstudie initiiert, die ab November 2004 die mit Tabletten behandelten Patienten/innen der HegeBe hinsichtlich des Hauptzielkriteriums „Haltequote“ und einer Reihe definierter Nebenzielkriterien untersuchte. Die Ergebnisse dieses ersten Beobachtungsjahres wurde bereits berichtet (Frick et al., 2005; 2006). Sowohl hinsichtlich des Hauptzielkriteriums der Wirksamkeit (Haltequote), wie für die Sicherheit der Anwendung von DAM p.o. (Rate schwerer unerwünschter Ereignisse) konnten die aus der intravenösen Applikationsform bekannten Werte erreicht (Rate unerwünschter Ereignisse nicht erhöht) bzw. sogar im positiven Sinne überboten (höhere Haltequote als historische Kontrollen) werden.

In der hier vorgelegten Studie wurde die Beobachtungszeit der den Wirksamkeitsparameter und den Sicherheitsparameter um ein weiteres Jahr verlängert.

In der Intention-to-treat-Analyse beträgt die Haltequote nach gut zwei Jahren (genau 789 Tagen) in der exklusiv peroralen Vergabe von DAM 74,2% (Kaplan-Meier Schätzer, 95%-K.I. = 66,6-81,8) und liegt damit deskriptiv günstiger als die a priori gewählte Vergleichszahl aus der HegeBe unter parenteraler Anwendung nach nur einem Jahr. Auch die in verschiedenen Kombinationen (Applikationsweg und Substanz) mit peroraler DAM-Vergabe substituierten Medikationsstrategien zeigten im gleichen Zeitraum (genau nach 793 Tagen) eine Haltequote, die dem vorab als einjährigem Mindestkriterium festgelegten Bereich durchaus noch entspricht: 73,0% (95%-K.I. 67,3-78,6). In der ausschliesslich mit DAM p.o. substituierten Patientengruppe ergab sich im zweiten Beobachtungsjahr mit 7.6% ein deutlicher Rückgang des Austrittsrisikos, das im vorangegangenen Jahr noch 19.7% betragen hatte.

Die ärztlich dokumentierte schwerwiegende Ereignisrate (ohne Berücksichtigung pharmakologischer Kausalität) unter exklusiv peroraler DAM Vergabe (ITT Kollektiv)

betrug 0,01 Ereignisse pro Anwendungsjahr bzw. 1 % betroffener Personen. In der kombinierten Medikationsstrategie wurden 0,005 schwerwiegende Ereignisse pro Anwendungsjahr, bzw. 0,5 % betroffener Personen registriert. Beide Werte überschreiten nicht, - wie die Ergebnisse des ersten Beobachtungsjahres, - den vorgegebenen Sicherheitsbereich. Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse liegt im zweiten Beobachtungsjahr niedriger als im vorangegangenen Beobachtungsjahr.

Aus weiteren durchgeführten Analysen ergaben sich keine Hinweise darauf, dass die günstige Haltequote lediglich das Resultat einer positiven Patientenselektion darstellen würde. Vielmehr konnte gezeigt werden, dass bei denjenigen Patienten/innen, die von einer intravenösen auf eine perorale Applikationsform umgestellt wurden, eine deutliche Verbesserung ihrer Chancen zum Verbleib in der HegeBe erreicht werden konnte. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich die Aussagen über Wirksamkeit auch für die Teilgruppe der Tabletten-naiven Patienten/innen zutreffen

## **Cohort study to document safety and tolerance of oral diacetylmorphine in opioid dependent patients: 2 years follow-up**

For legal reasons in order to change the status of oral diacetylmorphine (DAM p.o.) from compassionate use to an approved pharmaceutical, a prospective cohort study had been started in November 2004 to investigate effectiveness and safety of oral substitution of refractory opioid dependent patients. Statistical comparisons tested deviance of the retention rate from the known population parameter of substituted i.v. DAM users (70% after one year) as efficacy parameter. Safety was also tested against historical controls. A rate of 4.3% of annual patients affected by serious adverse events with a tolerance of 3.1% was fixed as statistical equivalence, which should not be violated by the oral application of diacetylmorphine.

Results of the first observation period (12 months) already were reported elsewhere (Frick et al., 2005, 2006). All hypotheses could be confirmed in the sense that

retention rate was higher than for historical controls, and the rate of adverse events was not elevated. The current report focuses on effectiveness during a prolonged observation period of at least 24 months and on safety during the second year of observation.

The retention rate in the ITT group after two years (789 days) was 74.2% (95% C.I. = 66.6-81.8), thus remaining in the range of the known population parameter for i.v. substitution of DAM after only one year of treatment. Also, in the group combining DAM p.o. with other application mode and/or opioids, the retention rate 793 days was comparable to the known one year i.v.-substitution population parameter (73.0%; 95%-C.I.= 67.3-78.6). The (conditional) risk of leaving heroin assisted treatment diminished from over 19.7% during the first year to 7.6% during the second year of observation.

The physician verified rate of serious adverse events was 0.01 events per application year or 1% of affected patients among the exclusively oral substitution group (ITT analysis) during the second year of observation. Combined medication strategies displayed a rate of 0.005 events per application year (rsp. 0.5% of affected patients). Both rates were lower than during the first observation year and neither group deviated significantly from the a priori fixed tolerance limit of 4.3% of affected patients.

Additional analyses did not find evidence that a selection of patients with a more positive profile for the oral DAM application was the main reason for the high effectiveness. On the contrary, it could be shown that changing an intravenous application of DAM to an oral application was connected with a significant reduction of the risk to leave the heroin assisted treatment. In addition, it could be shown that the results on effectiveness of treatment are equally valid for the subgroup of patients, who started DAM p.o. at the beginning of the study.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Executive Summary</b>	<b>1</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Hypothesen</b>	<b>7</b>
2.1	Hauptzielkriterien	7
2.2	Nebenzielkriterien	9
<b>3.</b>	<b>Studiendesign und Fallzahlerfordernisse</b>	<b>10</b>
3.1	Ethik	10
3.2	Begründung des Studiendesigns	10
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien und Festlegung von Untersuchungsgruppen	11
3.4	Behandlungsmodalitäten	12
3.5	Erhebungsdesign	13
3.6	Feldbericht	14
3.6.1	Studiengruppendefinition	14
3.6.2	Realisierte Stichproben	15
3.6.3	Protokoll-Compliance	16
3.6.4	Beschreibung der Stichproben	17
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>21</b>
4.1	Hauptzielkriterium 1: Haltequote	21
4.2	Hauptzielkriterium 2: Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)	24
4.3	Zusätzliche Analysen	27
4.3.1	Vergleich von ausschliesslich i.v. konsumierenden Patienten/innen der HegeBe mit allen p.o. konsumierenden Patienten/innen	27
4.3.2	Multiple Behandlungsepisoden bei ausschliesslich i.v. Patienten/innen versus p.o. konsumierenden Patienten/innen	29
4.3.3	Kontrolle auf mögliche Selbst-Selektionsartefakte bei DAM p.o. Patienten	32
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>36</b>
<b>6.</b>	<b>Literatur</b>	<b>40</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang: Auflistung der schwerwiegenden Ereignisse</b>	<b>41</b>

# 1. Einleitung

Seit 1994 wird Diacetylmorphin (DAM) zuerst in der Forschung zur ärztlichen Verschreibung von Betäubungsmitteln (PROVE) und später in der heroingestützten Behandlung (HegeBe) in intravenös injizierbarer Form (i.v.) verwendet. In der HegeBe wird seit 1998 ebenfalls Diacetylmorphin in Tablettenform abgegeben. Es handelt sich dabei um DAM-Tabletten mit sofortiger Wirkung, immediate release (IR), und solche mit länger andauernder Wirkung, slow release (SR). Um die Behandlung von der Projektphase in eine arzneimittelkonforme Behandlung überführen zu können, wurde in einer im Jahr 2005 abgeschlossenen Studie die Verschreibung von DAM oral im Rahmen der Heroin gestützten Behandlung in einer Studie prospektiv und systematisch über 12 Monate hinweg beobachtet (Frick, Güttinger et al. 2005). Die Ergebnisse wurden mit der Population der Patienten/innen der HegeBe aufgrund bestehender Veröffentlichungen verglichen (Frick, Rehm et al., 2006). Im vorliegenden Bericht wurde der Beobachtungszeitraum für die DAM p.o. Kohorte auf 24 Monate verlängert. In ergänzenden Analysen wurden zusätzlich auf Patientendaten vor Studienbeginn zurückgegriffen.

Die orale Verschreibung von DAM erfolgt meist bei Patienten/innen, die aufgrund jahrelangen Heroinkonsums keine erreichbaren Venen zur intravenösen Injektion mehr zur Verfügung haben (Venenpflege, -pause), oder bei solchen, die infolge ihrer persönlichen Entwicklung auf eine invasive Applikation des Heroins verzichten wollen. Es gibt Patienten/innen, die trotz einer intensiven Suchtkarriere noch nie parenteral appliziert haben (Folienraucher und Sniffer), oder nicht mehr auf riskante Weise intravenös applizieren wollen, die aber gleichwohl die Aufnahmekriterien der Heroin gestützten Behandlung (HegeBe) erfüllen.

Über die Effektivität der oralen Vergabe von Diacetylmorphin in Tablettenform gibt es bislang keine wissenschaftlichen Veröffentlichungen aufgrund von kontrollierten klinischen Studien. Im Jahre 2006 sind erstmalig systematisch prospektiv erhobene Ergebnisse aus der Vorläuferstudie erschienen (Frick, Rehm et al., 2006). Auch über die Nebenwirkungen von regelmässiger, oraler Einnahme von DAM ist international gesehen wenig bekannt. Immerhin wurden in der schweizerischen HegeBe

Vergleiche der Nebenwirkungen beider Applikationsformen erhoben und berichtet (Frick, Gerlich et al. 2003).

In England wurde bereits orales DAM in Tabletten à 100 mg in Dosierungen bis 500 mg pro Tag verschrieben mit dem Zweck, Strassenheroin zu substituieren (Stimson and Oppenheimer 1982), (Judson 1973). Auch in den USA wurde schon orales DAM verwendet (Sinnott, Arata et al. 1974). Ausserdem wird in einigen Ländern DAM als Analgetikum ebenfalls oral verwendet (Goodman Gilman, Rall et al. 1991).

Pharmakologische oder klinische Studien zu dieser Praxis wurden aber nicht bekannt. Es existieren zwar klinische Erfahrungswerte zur Verabreichung von DAM p.o., aber systematisierte therapeutische Algorithmen im Sinne evidenzbasierter Richtlinien fehlen vollständig. Die Erfahrungen aus der HegeBe sowie die Ergebnisse der prospektiven Kohortenstudie zu DAM p.o. legen nahe, dass die Verschreibung von DAM p.o. eine wirksame Behandlung bei opioidabhängigen Patienten/innen darstellt.

Aufgrund der oben dargestellten Sachlage leistet die vorliegende Studie einen weiteren Beitrag zur Abklärung von Verträglichkeit und Sicherheit der oralen Applikation von Diacetylmorphin. Ihr besonderer Fokus liegt auf einer längerfristigen Betrachtung der Wirksamkeit über mehr als 24 Monate hinweg.

Die Zulassung von DAM-Tabletten und somit die Erweiterung der therapeutischen Optionen in der HegeBe ist gerade deshalb von besonderer Bedeutung, weil ein Verharren in der i.v.-Vergabe von DAM bei einer nicht unerheblichen Zahl von Patienten/innen weder ärztlicherseits indiziert noch patientenseitig gewollt ist. Weiterhin treten zunehmend Patienten/innen in die HegeBe ein, die nicht i.v.-Konsumenten sind und für die sich das riskantere Angebot einer i.v.-Substitution aus ethischen Gründen verbietet.



## 2. Hypothesen

### 2.1 Hauptzielkriterien

Um die Eignung von DAM oral für die Behandlung opioidabhängiger Patienten/innen innerhalb eines individuellen Behandlungszeitraumes von 12 Monaten abzuklären, wurden im ursprünglichen Studienprotokoll zwei primäre Zielgrössen festgelegt:

- Haltequote
- Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

In der Verordnung zum bundesrätlichen Beschluss zur HegeBe wird die dauerhafte Einbindung in eine Therapie als oberstes Ziel definiert. Der Haltequote einer HegeBe kommt damit massgebliche Bedeutung zur Beurteilung der Wirksamkeit zu. Da DAM i.v. zur Substitutionstherapie Schwerstabhängiger zugelassen ist, interessiert der direkte Vergleich des Therapiehaltevermögens der hier geprüften oralen Formen. Der erste der beiden Studien-Endpunkte zielt also auf die Wirksamkeit (effectiveness)<sup>1</sup> der Substitutionsstrategie und wird definiert als die Zeitdauer vom Studienbeginn bis zum Ausscheiden aus der Behandlung. Es soll geprüft werden, wie hoch nach zwei Behandlungsjahren der Anteil derjenigen Patienten/innen ist, die in der HegeBe geblieben sind, im Verhältnis zu allen Patienten/innen, die unter DAM p.o. in die Studie aufgenommen wurden. Der Verbleib der Patienten/innen seit Studienbeginn in der Substitutionsbehandlung mit DAM p.o. – d.h. die sogenannte Haltequote - wird mittels der Kaplan-Meier Methode operationalisiert und als Wert der Survivalfunktion des Verbleibs der Patienten/innen in der Studie nach gut zwei Jahren berechnet.

Der zweite Studienendpunkt soll als Safety-Parameter der Substitutionsstrategie Auskunft über die Verträglichkeit der oralen Applikationsformen (DAM IR und SR) geben. Dabei wird ausschliesslich auf Ereignisse im zweiten Beobachtungsjahr

---

<sup>1</sup> Im Englischen wird Efficacy für Wirksamkeit in stark kontrollierten Studien verwendet, effectiveness für Wirksamkeit unter mehr üblichen therapeutischen Alltagsbedingungen. Die vorgestellte Studie entspricht eher der zweiten Form. Dies bedeutet, dass die gefundenen Werte für Wirksamkeit und Sicherheit durchaus als typisch für die klinische Praxis in der Schweiz nach Studienende gelten können.

Bezug genommen, da die Ergebnisse für das erste Beobachtungsjahr bereits berichtet wurden.

Der safety-Parameter wurde wie folgt operationalisiert: Unerwünschte Ereignisse sind bei ProbandInnen beobachtete Befindlichkeitsstörungen, die in einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, ohne dass eine pharmakologische Kausalität zwingend gegeben sein muss. Die Verträglichkeit wird einerseits operationalisiert aus der Vereinigungsmenge an Meldungen von ernsten, unerwünschten Ereignissen, aus dem HegeBe-Spontanmeldesystem, andererseits durch Selbstangaben von Patienten/innen. Im Rahmen des Spontanmeldesystems wird auf Meldungen mit Schweregrad 3 („serious events“: Todesfälle, lebensbedrohliche Ereignisse, Hospitalisierungen, Ereignisse mit bleibenden Schäden oder Behinderung) Bezug genommen.

Von Patienten/innen berichteten Ereignisse werden durch Angaben der Ärzte validiert und berücksichtigt, falls sie nicht bereits durch das Spontanmeldesystem erfasst wurden.

Im Addendum 2 zum Prüfprotokoll vom 22.12.2004 wurde beschlossen, den Beobachtungszeitraum für diese beiden Zielparameter auf zwei Jahre auszuweiten.

Es wird von folgenden Hypothesen ausgegangen:

- Die Haltequote der Patienten/innen mit DAM p.o. sinkt im zweiten Beobachtungsjahr nicht stärker ab als im ersten Beobachtungsjahr
- Bei Patienten/innen mit DAM p.o. werden im zweiten Beobachtungsjahr nicht häufiger unerwünschte schwerwiegende Ereignisse gemeldet als die jährliche Rate von unerwünschten Ereignissen von Patienten/innen mit DAM i.v.beträgt.

Als Vergleichsgruppen dienen im Falle des Sicherheitsparameters sog. historische Kontrollen, d.h. die Ergebnisse der Gesamtpopulation aller früheren parenteral substituierten HegeBe Patienten/innen, wie sie bereits früher publiziert worden sind. Für den Wirksamkeitsparameter wird der Verlauf des Kaplan-Meier Schätzers der Survivalfunktion im zweiten Beobachtungsjahr bestimmt, und seine (bedingte) Veränderung im zweiten Beobachtungsjahr mit der (unbedingten) relativen Veränderung im ersten Beobachtungsjahr verglichen.

## **2.2 Nebenzielkriterien**

Neben dem Hauptzielkriterium „Zeit ab Studienbeginn bis Ausscheiden aus der HegeBe“ sollen die unterschiedlichen Gruppen mit Tablettenmedikation auch mit dem Verlauf der Haltequote im Kriterium „Zeit ab erster DAM Tabletteneinnahme bis Ausscheiden aus der HegeBe“ über den nunmehr verlängerten Beobachtungszeitraum hinweg beschrieben und untereinander verglichen werden.

Zusätzlich werden die Ergebnisse der zweijährigen Beobachtungsperiode daraufhin ausgewertet, ob zwischen Patienten/innen mit erstmaligem Beginn einer Tablettenmedikation im November 2004 (Start der DAM Tablettenstudie) und Patienten/innen, die zu diesem Zeitpunkt bereits einige Zeit auf Tabletten eingestellt waren, sich ein unterschiedlicher Verlauf der Haltequote in den ersten beiden Beobachtungsjahren nachweisen lässt (Kontrolle auf mögliche Selektionsartefakte).

Schliesslich wird auch für alle Patienten/innen die Dauer möglicherweise wiederholt stattfindender Behandlungsepisoden nach ihrer Ordnungszahl unterschieden und verglichen. Die Darstellung soll getrennt nach durchgehend intravenös substituierten Patienten/innen versus Patienten/innen mit Umstellung auf Tablettenform erfolgen.

### 3. Studiendesign und Fallzahlerfordernisse

#### 3.1 Ethik

Das Studienprotokoll der ursprünglich als 12-Monats Kohortenstudie angelegten Verlaufsstudie wurde von den zuständigen Ethikkommissionen positiv beurteilt (teilweise verbunden mit kleineren Modifikationen bzw. Auflagen).

Kanton	Datum Beschluss	Entscheid	HegeBe Zentren
AG	22.10. 2003	C, mit Auflagen	HAG (Brugg)
SG	10.9. 2003	A, positiv	MSH 1 (St. Gallen)
BE	5.11. 2003	Definitiv positiv	BIWAK (Burgdorf) HegeBe Thun KODA (Bern) Suprax 2 (Biel)
BL BS	20.11. 2003	A, positiv	Janus (Basel) DBL (Reinach)
GE	19.1. 2004	A, positiv	PEPS (Genf)
LU ZG	17.09. 2003	A, positiv	Drop-In (Luzern) ZOPA (Zug)
SH	17.09. 2003	A, positiv	HegeBe Schaffhausen
SO	8.9. 2003	B, positiv mit Empfehlungen	Gourrama (Solothurn) Herol (Olten) KOST (Solothurn)
ZH	21.7. 2003	Zunächst C, mit Auflagen Addendum 1, ok	ABW (Wetzikon) Crosslife (Zürich) DBB (Horgen) Ikarus (Winterthur) Lifeline (Zürich) Zokl 2 (Zürich)

Tabelle 1: Beschlusslage der beteiligten Ethikkommissionen

Addenda 1 (vom 3.7.2003: Klärung der versicherungsrechtlichen Situation zur Studienteilnahme) und 2 (vom 22.12.2004: Verlängerung der Beobachtungsperiode) wurden ebenfalls von allen Ethikkommissionen zustimmend zur Kenntnis genommen.

#### 3.2 Begründung des Studiendesigns

Die Studie zur Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit von Diacetylmorphin p.o. wurde als offene, prospektive Kohortenstudie durchgeführt. DAM i.v. ist als Pharmakon zur Substitutionsbehandlung bei schwerst Heroin abhängigen Patienten/innen

zugelassen. Ein Studiendesign mit einer Placebo-Kontrollgruppe hätte sich daher allein schon aus ethischen Gründen verboten, weil Patienten/innen mit Indikation zur Substitutionsbehandlung in der Kontrollgruppe eine wirksame Therapie vorenthalten worden wäre. Zudem ist bei Heroin-Substitution nicht zu erwarten, dass die Wirkung der Substanz überhaupt verblindet werden kann (Rehm and Fischer 2000). Eine Kontrollgruppe mit i.v.-Gabe von Heroin im Vergleich zur p.o.-Gabe mit randomisierter Zuweisung der Patienten/innen verbot sich ebenfalls aus ethischen Gründen: Die p.o.-Vergabe von DAM ist einerseits indiziert bei Patienten/innen, deren Venenzustand eine intravenöse Applikation nicht mehr vertretbar zulässt, andererseits bei Patient/innen, die Heroin noch nie intravenös konsumiert haben (z.B. ausschliesslich durch Folienrauchen). In beiden Fällen verbietet es sich, diesen Patient/innen eine i.v.-Applikation von DAM anzubieten, weil damit dem ärztlichen Prinzip des „nihil nocere“ möglicherweise zuwider gehandelt worden wäre.

Daher wurde als Studiendesign eine prospektive, offene, mehrarmige Kohortenstudie gewählt.

### **3.3 Ein- und Ausschlusskriterien und Festlegung von Untersuchungsgruppen**

#### **Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Die Patienten/innen sind Teilnehmer an der Heroin gestützten Behandlung und unterliegen den dortigen Einschlusskriterien. Gleichzeitige Teilnehmer an einer anderen Studie, sowie entmündigte Patienten/innen können an dieser Studie nicht teilnehmen, ansonsten gelten die Bestimmungen der Verordnung über die ärztliche Verschreibung von Heroin SR 812.121.6.

Mit Protokoll-Addendum No.1 (vom 3.7. 2003) wurde weiterhin festgelegt, dass Patienten/innen mit einer Erkrankung vom schizophrenen Formenkreis aus der Studie ausgeschlossen werden: *„Zudem werden alle Patienten/innen, bei denen eine Erkrankung nach ICD10 F2.x bekannt ist, nicht in die Studie aufgenommen.“*

#### **Untersuchungsgruppen**

Für die Untersuchung der obengenannten Aspekte wurden drei Untergruppen gebildet:

- Patient/innen, die Heroin **nur oral IR** erhalten und keine andere Substitutionsmedikation zu sich nehmen (**Gruppe 1**)
- Patient/innen, die Heroin **oral IR und SR** erhalten und keine andere Substitutionsmedikation zu sich nehmen (**Gruppe 2**)
- Patienten/innen, von denen angenommen wird, dass sie unter den ausschliesslich oralen Medikationsformen in Gruppe 1 und 2 nicht in der Studie gehalten werden können, und bei welchen neben der oralen Applikationsform **auch andere Applikationsformen von DAM** angewendet werden (**Gruppe 3**).

Mit allen teilnehmenden Zentren wurde ein Therapiealgorithmus vereinbart, der eine initiale Behandlung in den Gruppen 1 und 2 verbindlich vorschreibt und die Zuordnung zu Gruppe 3 nur im vereinbarten Umsteige-Modus ermöglicht (s.o.).

### **3.4 Behandlungsmodalitäten**

Aufgrund der erworbenen individuellen Opiattoleranz ist die Vorgabe von festen Dosierungen nicht möglich. Neue Studien (Rentsch, Kullak-Ublick et al. 2001) konnten zeigen, dass bei opiatoleranten Menschen auch im Hochdosisbereich die Kinetik bei i.v. Applikation **schnell und linear** ist und die Dosis sicher gesteuert werden kann. Kumulationseffekte wie bei langwirkenden Opiaten (z.B. Methadon) sind beim Diacetylmorphin nicht bekannt.

Die einzelnen Dosen über den Tag können entsprechend den subjektiven Bedürfnissen der Patienten/innen ebenfalls frei angepasst werden. Da die subjektive Zufriedenheit mit der Wirkung der Substanz bei der Indikation "Opiatsubstitution" im Vordergrund steht, sind die üblicherweise verfolgten Ansätze einer gleichförmigen Dosierung über Tag und die Gesamtheit der Studienpopulation hier bedeutungslos. Genau gegenteilig wird vom Gros der Patienten/innen ein Anfluten der Wirkung der Substanz über Tag als Konsumereignis gewollt gesucht und als angenehm empfunden (Erfahrungen HegeBe 1997-2001).

Gegenteilig ist eine gleichmässige Opiatwirkung über Nacht erwünscht. Hier dominiert als gewünschte Wirkung die anhaltende Opiatsubstitution; das Konsumereignis steht nicht im Vordergrund. Deshalb soll besonders darauf hingewiesen werden,

dass sich die Anwendungsbeobachtungen auf die Kombination von DAM immediate release und retard Tabletten beziehen. Die Wirkungen beider Formen können in der geplanten Versuchsanordnung nicht separiert werden. Die Notwendigkeit des Einsatzes der retardierten Form ergibt sich aber aus der kurzen Halbwertszeit von DAM mit wenigen Minuten resp. 1,5 Stunden für den aktiven Metaboliten Morphin.

### **3.5 Erhebungsdesign**

#### **Datenquellen**

Die Angaben über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der heroingestützten Behandlung erfolgten über die Ärzte und Ärztinnen aus den Behandlungsstellen im Rahmen des bestehenden HegeBe-Spontanmeldesystems.

Am Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung wird im Rahmen des HegeBe-Monitorings eine zentrale personenbezogene Datenbank geführt, in der die HegeBe-Patient/innen anonym erfasst werden, und welche die soziodemographische Angaben enthält. Diese Daten wurden jeweils auch mit den Bewilligungen zur Behandlung durch das Bundesamt für Gesundheit abgeglichen und bieten somit eine Gewähr für eine vollständige Erfassung. Diese Datenbank wird regelmässig gepflegt und plausibilitätskontrolliert. Sie bildet die Grundlage für die Verlaufsbeobachtung der DAM p.o. – Patienten/innen im verlängerten Zeitraum.

#### **Haltequote**

Die Analyse der Haltequote basiert auf den durch die Behandlungsstellen gemeldeten Studienaustritten im Verlaufe des Studienzeitraumes. Die Datenbank wurde zur Auswertung mit dem Stand vom 10. März 2006 eingefroren.

#### **Plausibilitätsprüfungen**

Die Plausibilitätsprüfung stellt einen wichtigen Schritt in der Datenbereinigung und damit der Fehlerbeseitigung vor dem Beginn der eigentlichen Datenanalyse dar und dient der Kontrolle der Datenqualität.

Für alle Haupt- und Nebenzielkriterien wurde bereits bei der Dateneingabe geprüft, ob die Einträge auch innerhalb des durch den Fragebogen vorgegebenen Wertebereichs liegen. Ausserdem wurden nach Dateneingabe aufgetretene

Extremwerte sowohl im unteren als auch im oberen Bereich nochmals auf Stimmigkeit überprüft. Fehlende Angaben wurden wo immer möglich nachgefragt.

### 3.6 *Feldbericht*

Die Besonderheit bei der Rekrutierung der Studienpatient/innen bestand darin, dass der Beginn der Studienmedikation (DAM p.o.) bei den meisten Studienpatient/innen schon vollzogen war (bei 74,6% siehe 3.5.2 unten), wenngleich nicht unter den Bedingungen dieser Studie, sondern im Rahmen eines bis anhin geübten Verschreibung unter den strikten Bedingungen der HegeBe.

#### 3.6.1 Studiengruppendefinition

Die Definition der Gruppenzugehörigkeit blieb gegenüber dem ersten Beobachtungsjahr unverändert, auch wenn die Medikation sich von der ursprünglichen Anmeldung zu den Gruppen faktisch geändert hat.

#### Studienzeitraum

Die Studienzentren weisen aufgrund der unterschiedlichen Termine, mit denen die verschiedenen, jeweils zuständigen Ethikkommissionen der Studie zugestimmt haben, unterschiedliche Startpunkte für den Beginn der Beobachtungsperioden auf.

#### Beobachtungszeiträume nach Zentren

Beginn	Zentrum
01.11.2003	Crossline
	Lifeline
	Zokl2
	Schaffhausen
	Ikarus
	DBB Horgen
	ABW Wetzikon
	Gourrarma
	Kost
	Drop-In Luzern
	Herol
	MSH
	Zopa
10.11.2003	Biwak
	HegeBe Thun
	Koda
	Suprax
17.11.2003	HAG
24.11.2003	Janus
	DBL Reinach
15.03.2004	Peps

Tabelle 2: Teilnehmende Zentren und Studienzeiträume



Für alle Analysen über den Verbleib in der Studie wurde allerdings ein einheitliches Datum (10. März 2006) als Beobachtungsende festgelegt, wodurch sich gewisse Unterschiede in der Länge der Beobachtungsperioden von unterschiedlichen Patienten/innen ergeben. Dies bedeutet bei der gewählten Auswertungsmethode (Kaplan-Meier Schätzung der Survival-Funktion) keinen Nachteil oder Fehler, da zum Beobachtungsende unterschiedliche Längen von Beobachtungsperioden jeweils als Zensierungen behandelt werden.

Für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse galt abweichend von diesem Prozedere eine einheitlich synchronisierte Beobachtungsperiode vom 6. Januar 2005 bis zum 5. Januar 2006 (genau ein Jahr für alle Patienten/innen).

### **3.6.2 Realisierte Stichproben**

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Intention-to-treat Gruppen: Gruppe 1 (DAM p.o. IR) und 2 (DAM p.o. IR + SR) mit n=128 Patienten/innen und Gruppe 3 mit ursprünglich 237 Patienten/innen. Dabei sind repetitive Behandlungsepisoden möglich und wurden als „Zeit unter Risiko“ für das Eintreten von „serious adverse events“ auch jeweils gezählt. Dabei waren bei Studienbeginn 6 Patienten/innen der Gruppe 1, 19 Patienten/innen der Gruppe 2 und 49 Patienten/innen der Gruppe 3 Tabletten naiv, d.h. diese Patienten/innen hatten keinerlei Vorerfahrung mit der Studienmedikation (DAM p.o.).

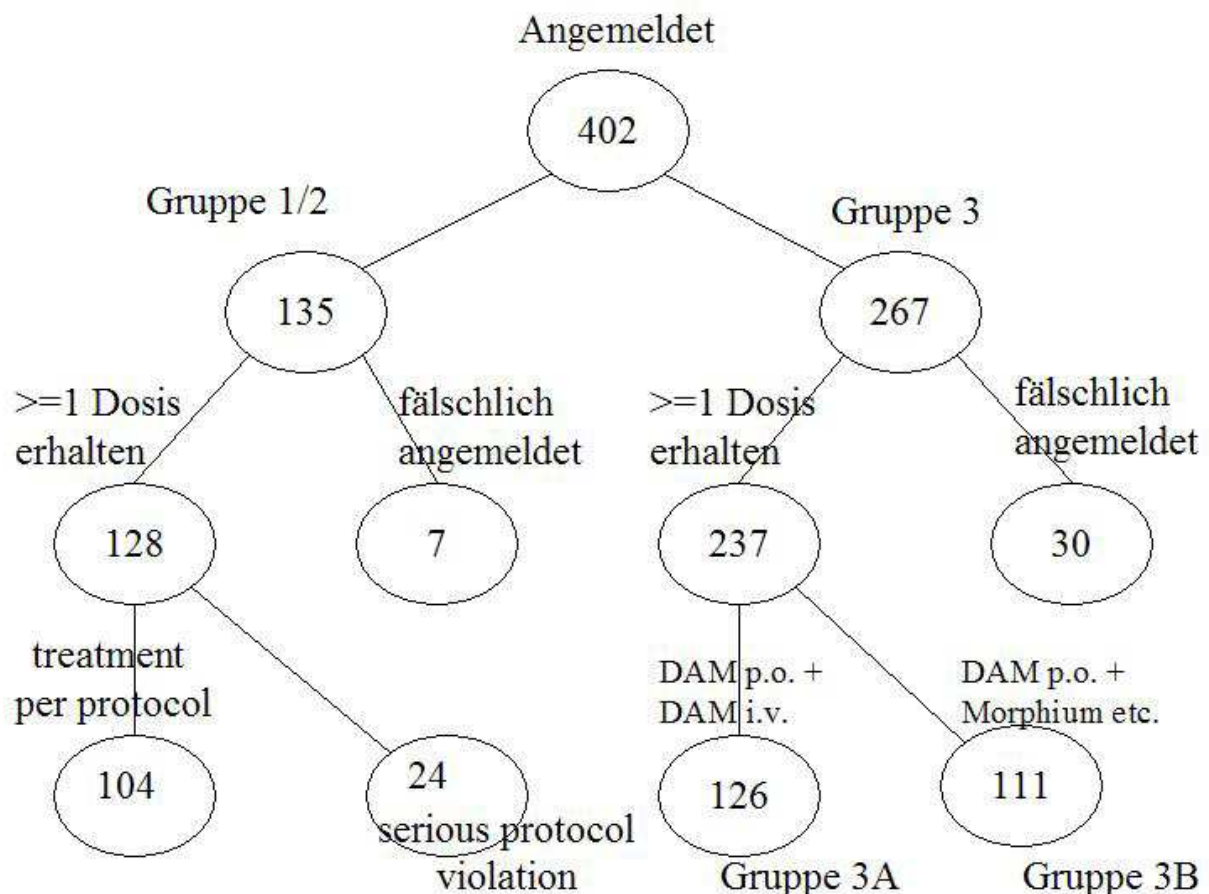


Abbildung 1: Rekrutierungsergebnisse und Definition der Studienkollektive aus der ersten Studienphase

Das Zielereignis „Verbleib in der Studie“ wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit als Zeit vom Studienbeginn jeweils bis zum erstmaligen Ausscheiden aus der Medikation mit DAM p.o. gezählt.

### 3.6.3 Protokollcompliance

Im Vergleich zum Bericht über das erste Beobachtungsjahr (Frick et al., 2005) musste die Klassifikation von Protokollverletzungen unverändert bleiben. Mögliche Protokollverletzungen im zweiten Beobachtungsjahr (vgl. Abbildung 1) wären nur feststellbar gewesen aus Analysen der dezentral in den Studienzentren in unterschiedlichen Systemen erfassten Dosisdaten. Dies wurde aber als für die Zwecke der Beobachtungsverlängerung zu aufwändig entschieden, zumal der Fokus ja auf einer intention-to-treat Auswertung lag. Daher sah das Amendment zum

Studienprotokoll ausschliesslich eine Auswertung nach dem Intention-to-Treat Prinzip vor, und damit in der nach GCP/ICH zentralen Fragestellung.

### 3.6.4 Beschreibung der Stichproben

Nach Lebensalter, Geschlechterzusammensetzung, Wohnsituation und Arbeitssituation ergeben sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen 1/ 2 versus 3 (vgl. Tabelle 3). Die Patienten/innen sind im Durchschnitt bei Studienbeginn rund 37 Jahre alt, 23% sind weiblich, rund zwei Drittel wohnen in ihrer eigenen (Miet)Wohnung, nur 2,5% sind obdachlos, und 29% arbeiten auf dem ersten Arbeitsmarkt.

	Gruppe 1/2	Gruppe 3	Total
<b>Alter bei Studienbeginn</b>			
Mittelwert	37,8	36,8	37,1
SD	6,9	6,2	6,4
N	128	237	365
<b>Geschlecht</b>			
Männer	95 (74,2%)	186 (78,5%)	281 (77,0%)
Frauen	33 (25,8%)	51 (21,5%)	84 (23,0%)
<b>Wohnsituation</b>			
bei Eltern	13 (10,1%)	16 (6,8%)	29 (8,0%)
Zimmer / Untermiete	16 (12,5%)	15 (6,3%)	31 (8,5%)
Mietwohnung / eigene Wohnung	79 (61,7%)	156 (65,8%)	235 (64,4%)
obdachlos	3 (2,3%)	6 (2,5%)	9 (2,5%)
Institution	10 (7,8%)	32 (13,5%)	42 (11,5%)
andere Wohnform	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (0,3%)
unklar / missing	6 (4,7%)	12 (5,1%)	18 (4,9%)
<b>Arbeitssituation</b>			
Vollzeit / Teilzeit	40 (31,3%)	66 (27,9%)	106 (29,0%)
Ausbildung / Hausarbeit / Rentner / 2. Arbeitsmarkt	65 (50,8%)	123 (51,9%)	188 (51,5%)
arbeitslos	18 (14,1%)	41 (17,3%)	59 (16,2%)
unklar / missing	5 (3,9%)	7 (3,0%)	12 (3,3%)

Tabelle 3: Soziodemographische Merkmale

Die Patienten/innen haben in der Gruppe 1/ 2 durchschnittlich schon **15,8 Jahre Heroin** konsumiert (SD 7,8), diejenigen in der Gruppe 3 vergleichbar mit durchschnittlich **16,4 Jahren** (SD 8,9). Diese lange Zeitdauer (16,0 Jahre mit SD 8,2 in der Gesamtgruppe) korrespondiert einerseits mit der Tatsache, dass die Patienten/innen in der HegeBe aufgenommen sind: d.h. sie haben notwendigerweise eine längere Suchtkarriere bereits hinter sich gebracht. Andererseits ist auch die Venenpflege

eine wichtige Indikationsstellung für die orale Applikation von DAM p.o. und damit eine wichtige Selektionsvariable für die hier untersuchten Patienten/innen. Venenpflege ist wiederum bei schon länger i.v.-Konsumierenden gehäuft indiziert.

Die durchschnittliche Tageshäufigkeit eines Substanzkonsums im Monat vor Studienbeginn ist in Tabelle 4 aufgelistet. Es lag die Auskunft von 124 Patienten/innen aus Gruppe 1/ 2, und von 227 Patienten/innen aus Gruppe 3 vor. Wegen der zum Teil ganz erheblichen Streuungen um die mittleren Tageshäufigkeiten können Unterschiede zwischen den verschiedenen Substitutionsstrategien nicht nachgewiesen werden. Naturgemäss ist der Heroinkonsum im Vormonat sehr hoch, denn die Patienten/innen sind fast alle schon seit geraumer Zeit in die Heroin gestützte Behandlung aufgenommen worden. Cannabiskonsum wird häufiger angegeben als Alkoholkonsum. Bei den Benzodiazepinen ist zu beachten, dass dieser Konsum auch den ärztlich verschriebenen Einsatz von Benzodiazepinen mit einschliesst.

<b>Durchschnittlicher Substanzkonsum letzte 30 Tage (vor Studienbeginn)</b>				
<b>Substanz</b>	<b>Gruppe 1/2 (n=124)</b>		<b>Gruppe 3 (n=227)</b>	
	<b>durchschn. Tage</b>	<b>SD</b>	<b>durchschn. Tage</b>	<b>SD</b>
Alkohol	8,6	12,2	8,2	12,2
Alkohol mit Rauschtrinken	0,2	1,3	1,2	5,4
Heroin	20,9	13,1	21,6	13,2
Benzodiazepine	5,2	10,8	9,9	13,6
Kokain	2,9	7,5	4,8	8,6
Cannabis	11,1	13,4	11,8	13,2

Tabelle 4: Substanzkonsum vor Studienbeginn

Die Indikation zur Aufnahme in die DAM Tablettenstudie wurde von den Ärzten/innen wie folgt (Tabelle 5) registriert:

Tabelle 5: Angegebene Indikationsstellung für perorale DAM-Medikation					
Gruppe 1/ 2	Venenzustand	niemals i.v. konsumiert	Patientenwunsch Risikovermin- derung	N	%
	nicht angegeben	nicht angegeben	nicht angegeben	3	2,3
	angegeben	nicht angegeben	nicht angegeben	19	14,8
	nicht angegeben	nicht angegeben	angegeben	34	26,6
	nicht angegeben	angegeben	nicht angegeben	34	26,6
	angegeben	nicht angegeben	angegeben	23	18,0
	angegeben*)	angegeben	nicht angegeben	1	0,8
	nicht angegeben	angegeben	angegeben	14	10,9
	Total			128	100
Gruppe 3	Venenzustand	niemals i.v. konsumiert	Patientenwunsch Risikovermin- derung	N	%
	nicht angegeben	nicht angegeben	nicht angegeben	11	4,6
	angegeben	nicht angegeben	nicht angegeben	27	11,4
	nicht angegeben	nicht angegeben	angegeben	103	43,5
	nicht angegeben	angegeben	nicht angegeben	23	9,7
	angegeben	nicht angegeben	angegeben	69	29,1
	nicht angegeben	angegeben	angegeben	2	0,8
	angegeben	angegeben**)	angegeben	2	0,8
	Total			237	100
*) Venenzustand schlecht aus anderen Gründen als i.v. Drogenkonsum					
**) Handvermerk: "in unserem Zentrum"					

Den Angaben bei Studienbeginn zufolge stellte sich in der Gruppe 1/2 bei 33,6% der Patienten/innen der Venenzustand als Grund für die perorale Substitution dar, verglichen mit 41,4% in der Gruppe 3. Bislang kein i.v.-Konsum von Heroin wurde für 38,3 % in der Gruppe 1/2, aber nur für 11,4 % in Gruppe 3 registriert. Der Wunsch des Patienten/innen nach einer Risikominderung wurde jeweils für mehr als die Hälfte aller Patienten/innen als Indikation angegeben: 55,5% in Gruppe 1/2 und sogar 74,3% in der Gruppe 3.

Dass für 2,3% der Patienten/innen aus Gruppe 1/2 und für 4,6% aus Gruppe 3 von den Ärzten/innen keine der im Anmeldeformular angebotenen Indikationen für die perorale Verschreibung von DAM angegeben wurde, hängt damit zusammen, dass die Studie bei bereits auf Tabletten eingestellte Patienten/innen begonnen wurde: Daher war in solchen Fällen manchmal die ursprüngliche Indikationsstellung nicht mehr sicher eruierbar.

Vordergründig widersprüchliche Indikationsangaben (sowohl „Venenzustand“ wie auch „nie i.v. konsumiert“ gleichzeitig bejaht) erklären sich in einem Fall aus dem allgemein schlechten Gesundheitszustand eines Patienten/innen in Gruppe 2, wie dem handschriftlichen Zusatz: „in unserem Zentrum nie i.v. konsumiert“, der für 2 Patienten/innen in Gruppe 3 dem Formular hinzugefügt wurde.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Hauptzielkriterium 1: Haltequote

Das Hauptzielkriterium der prospektiven Kohortenstudie ist der Verbleib in der Substitutionsbehandlung. Ein Studienabbruch wurde gemäss den Regelungen in der HegeBe identisch zum Prozedere bei den historischen Kontrollen gewertet. Die Beobachtungszeit wurde im Bericht über das erste Studienjahr für alle Zentren mit Stichtag 5. Januar 2005 abgeschlossen. Die Verlängerung der Beobachtungszeit um ein Jahr in diesem Bericht registriert hinsichtlich des Austritts alle Ereignisse bis zum 10. März 2006. Damit wurde die Beobachtungszeit sogar um rund 14 Monate erweitert.

Über den zeitlichen Verlauf der Austritte in beiden Gruppen informiert nachfolgende Abbildung 2.

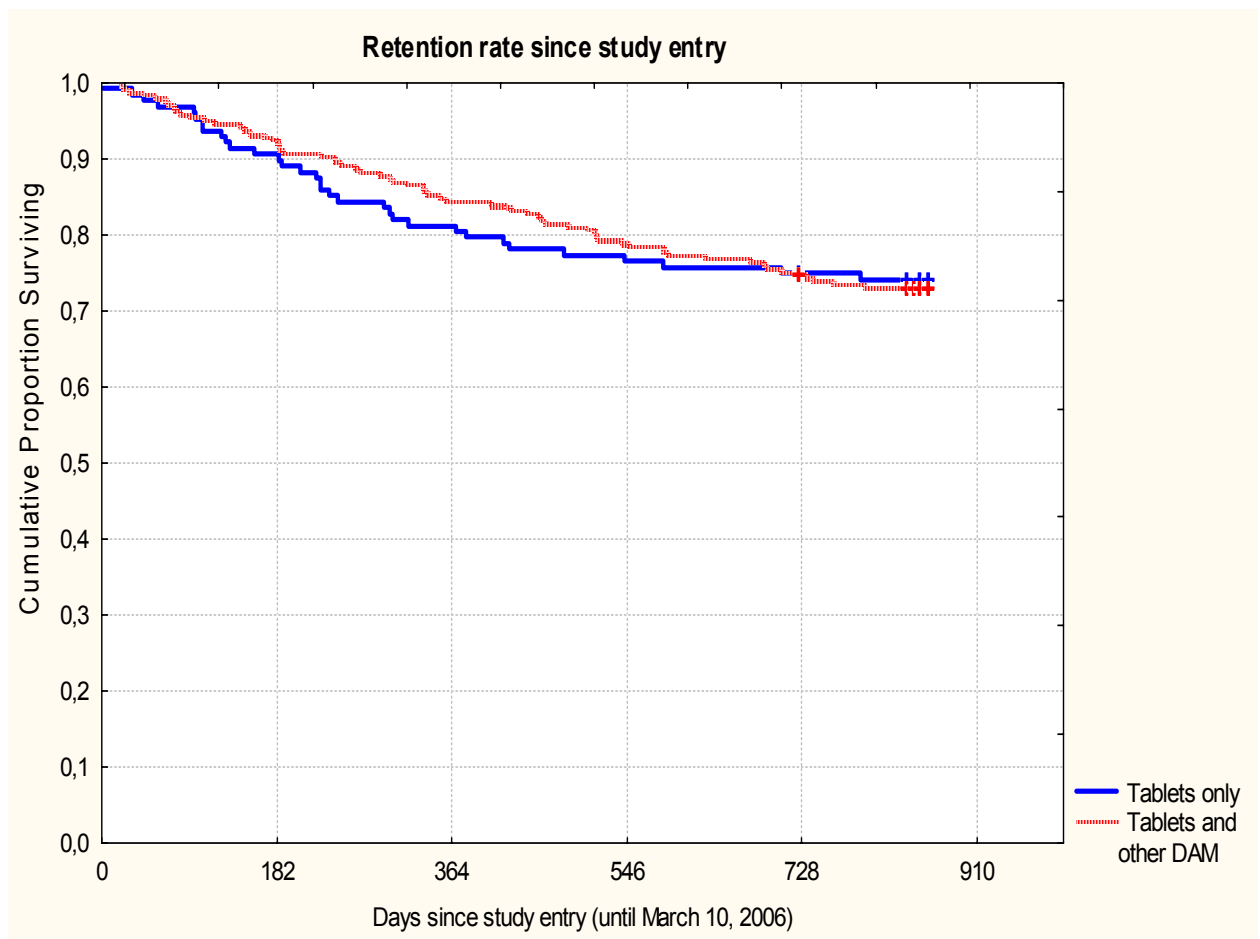


Abbildung 2: Haltequote (Intention to treat Stichprobe) im zeitlichen Verlauf (Kaplan-Meier-Schätzung) bei ausschliesslicher Tablettenmedikation versus Tabletten in Kombination.

In den **Studiengruppen 1 und 2** (n=128, ITT-Kollektiv, durchgezogene blaue Linie in Abbildung 2) betrug die Haltequote 789 Tage nach Studienbeginn **74,2% [95% Konfidenzintervall: 66,6-81,8%]** und ist damit vom Wert der Gruppe 3 (s.u.: 73,0%) kaum abweichend (Log-Rank Test: Chiquadrat = 0.0087; df =1, p = 0.93). Der Wert liegt damit auch nach mehr als zwei Jahren immer noch höher als der der 1-jährigen historischen Kontrollpopulation der i.v. Konsumierenden.

Im Einjahres-Follow-up für die ausschliessliche Tablettenmedikation lag die Haltequote noch bei 80,3%. **Damit ist im zweiten Beobachtungsjahr eine Verringerung des (bedingten) Ausscheidensrisikos feststellbar gewesen:** Während im ersten Jahr noch 19,7% der unter Risiko stehenden Patienten/innen aus der Studie ausschieden, waren es im 2. Studienjahr nur noch 7,6% der dann noch unter Risiko stehenden Patienten/innen. Der Verbleib der Patienten/innen in der HegeBe unter DAM p.o. hat sich demnach stabilisiert. Ein ähnlich deutlicher Effekt der Verringerung des Austrittsrisikos konnte für die Gruppe 3 nicht festgestellt werden.

Die Hypothese eines sich im zweiten Beobachtungsjahr NICHT beschleunigenden Austrittsgeschehens kann daher für die Substitution mit DAM p.o. als bestätigt gelten.

Die Haltequote der mit DAM Tabletten ko-substituierten Patient/innen (Gruppe 3, obere, rote Linie in Abbildung 2) beträgt nach der mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmten Schätzung nach exakt 793 Tagen **73,0% [95% Konfidenzintervall: 67,3-78,6%]**. Die beiden Behandlungsstrategien unterscheiden sich somit nicht nachweislich nach dem zweiten Beobachtungsjahr, denn die Konfidenzbänder beider Survivalfunktionen überlappen sich nach 2 Jahren. Der entsprechende Wert der Haltequote für Gruppe 3 bei einem Jahr hatte 84,3% betragen. Bezogen auf das erste Jahr scheiden also 15,7 % der unter Risiko stehenden Patienten/innen aus der Gruppe 3 aus der Studie aus. Im zweiten Beobachtungsjahr sind es weiterhin 13,4% der dann noch unter Risiko stehenden Patienten. Die Hazardrate (das bedingte Ausscheidensrisiko) hat sich also in Gruppe 3 ungleich weniger verringert als in den Gruppen mit ausschliesslicher oraler DAM Medikation.



Die mediane Zeit in der HegeBe kann auch nach gut 2 Jahren Beobachtungszeit in beiden Vergleichsgruppen immer noch nicht bestimmt werden, weil noch mehr als 50% der Patienten/innen in der Studie verblieben sind.

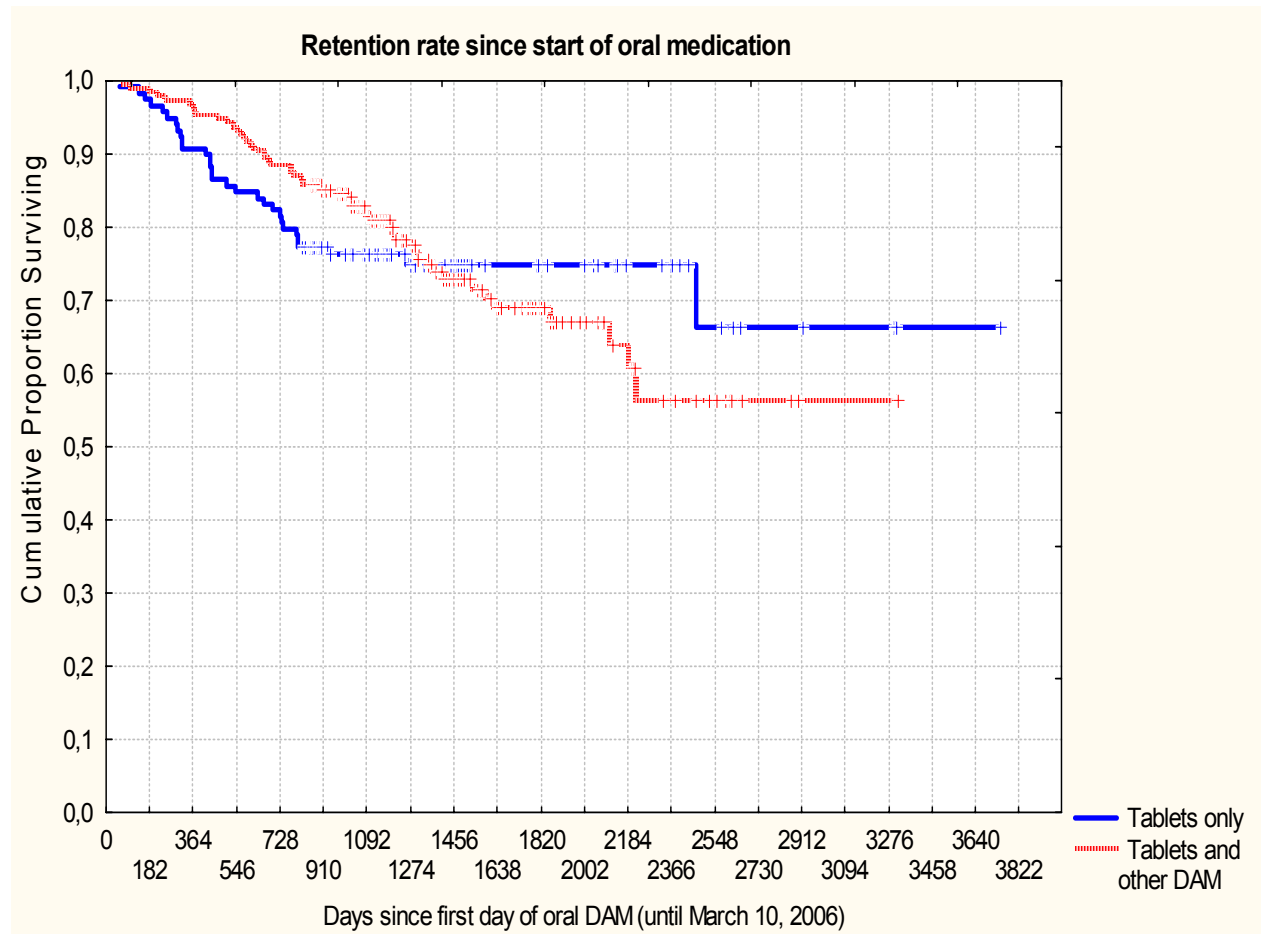


Abbildung 3: Haltequote (Intention to treat Stichprobe) gezählt ab Beginn der Tablettenmedikation im zeitlichen Verlauf (Kaplan-Meier-Schätzung) bei ausschliesslicher Tablettenmedikation versus Tabletten in Kombination.

Vergleicht man die Hazardrate zwischen den Gruppen anhand Langzeitdaten derjenigen Studienteilnehmer, die schon lange vor Studienbeginn orale Formen erhielten, wird der ungleiche Verlauf zwischen den ausschliesslich mit Tabletten (Gruppe 1+2) und den in Kombination mit anderen Applikationsformen oder Opioiden substituierten Patienten/innen (Gruppe3) noch deutlicher, wenn die Periode zwischen der ersten Einnahme von DAM p.o. bis zum nachfolgenden Ausscheiden aus der HegeBe als Zielkriterium gewählt wird (Abbildung 3).

Die Gruppe 3 weist bis zum Zeitdauer von 1268 Tagen ( 3,5 Jahre) nach Tablettenbeginn mit 77,5% [95% K.I. = 71,3-83,7%] analog der Beobachtung in der

Studienphase (Abb 2) eine günstigere Haltequote auf, als die Patienten/innen der Gruppen 1 und 2. Im weiteren Verlauf ist allerdings das Austrittsgeschehen in der Gruppe 3 intensiver und am Tag 2217 (rund 6 Jahre nach Tablettenbeginn) sind gleichwohl noch 56,3% [95%-K.I. 43,0-69,7%] der Gruppe 3 in Behandlung aber 66.4% [95% K.I. 49,5-83,4%] nach 6,8 Jahren in Gruppe 1+2.

Wenngleich sich die Konfidenzintervalle beider Haltequoten überlappen und damit vor allem aufgrund der verminderten Fallzahl am Ende der Beobachtungsperiode kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsstrategien gesichert werden kann<sup>2</sup>, so ist doch von einer statistisch gesicherten, unterschiedlichen Form des Verlaufes der Survivalfunktion auszugehen. Längerfristig erreichen Patienten/innen mit ausschliesslicher Indikation zur oralen Vergabe von DAM einen günstigeren Verlauf der Haltequote.

#### **4.2 Hauptzielkriterium 2: Verträglichkeit und unerwünschte Ereignisse**

Die Patienten/innen der unterschiedlichen Gruppen wurden ab 6. Januar 2005 bis zum Stichtag 5. Januar 2006 auf das Eintreten von ärztlich bestätigten „serious adverse events“ beobachtet. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer pro Patient betrug 0,94 Jahre. Es traten insgesamt **2 Ereignisse an 2 Personen mit einem höheren als „non serious“ Schweregrad auf.**

Die durchschnittliche **Ereignisrate pro Anwendungsjahr** betrug bei einer reinen DAM-Tabletten-Substitution **0,01 Ereignisse** (95% K.I. für Poisson-verteilte Ereignisse = 0,0-0,034)) mit schwerwiegendem Charakter.

In der Studiengruppe mit **Tabletten-Kombinationen** betrug dieselbe Ereignisrate **0,005 Ereignisse** (95% K.I. = (0,0-0,018)).

Die Wahrscheinlichkeit, binnen des zweiten Anwendungsjahres von mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betroffen zu werden (**Rate betroffener Personen pro Jahr**) betrug in den Gruppen 1+2 zusammen **0,010** (95%

---

<sup>2</sup> Der Log-Rank Test prüft Unterschiede unter der Annahme proportionaler Risikoverläufe, d.h. nur dann, wenn sich die Kaplan Meier Kurven nicht überschneiden. Dies ist aber in Abb. 3 der Fall. Daher ist der Log-Rank Test nicht geeignet, Unterschiede zwischen beiden Gruppen statistisch zu sichern. Der Kolmogorov-Smirnov Test für den Unterschied der Verteilungsformen beider Survivalfunktionen liefert ein  $p < 0.001$  (Berechnung in STATISTICA).

K.I. = (0,0 - 0,033)). Diese Rate liegt niedriger als der im Studienprotokoll a priori definierte Erwartungswert von 8%, ab dem ein Abbruch der Studie erwogen werden sollte. Er liegt auch mit seinem Vertrauensbereich unterhalb der aufgrund früherer Auswertungen (Hartwig, Lerch et al. 2003) bei i.v. und i.m. Applikation berechneten jährlichen Rate von 4,3% betroffener Personen.

In der Studiengruppe 3 liegt die jährliche Chance, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleben, bei 0,005 (95% K.I. = (0,0-0,017)). Auch dieser Wert liegt unter der vorab definierten Grenze von 8% pro Jahr.

<b>Tabelle 6: Inzidenz schwerwiegender Adverse Events (Beobachtungsjahr 2)</b>					
<b>Statistik</b>	<b>Gruppe 1 (nur IR- Tabletten)</b>	<b>Gruppe 2 (IR + SR)</b>	<b>Gruppen 1 und 2</b>	<b>Gruppe 3 (Kombina- tionen mit Tabletten)</b>	<b>Gesamt</b>
Anzahl Ereignisse	0	1	1	1	2
betroffene Personen	0	1	1	1	2
Personen unter Risiko	37	68	105	203	308
Tage unter Risiko	12860	24121	36981	68137	105118
<b>Ereignisse pro Anwendungsjahr</b>	<b>0,000</b>	<b>0,015</b>	<b>0,010</b>	<b>0,005</b>	<b>0,007</b>
95% K.I. (Poisson) unten	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
95% K.I. (Poisson) oben	0,014	0,052	0,034	0,018	0,019
<b>Rate betroffener Personen pro Jahr</b>	<b>0,000</b>	<b>0,015</b>	<b>0,010</b>	<b>0,005</b>	<b>0,006</b>
95% K.I. (Poisson) unten	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
95% K.I. (Poisson) oben	0,014	0,051	0,033	0,017	0,017
mittlere Beobachtungszeit pro Person (Jahre)	0,95	0,97	0,96	0,92	0,94

Damit kann mit ausreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass auch im zweiten Beobachtungsjahr durch eine orale Vergabe von DAM keine zusätzlichen Risiken für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Kauf zu nehmen sind.

Tabelle 7 gibt einen Überblick der schwerwiegenden Ereignisse nach betroffenen Organsystemen.

<i>Organsystem</i>	<i>Gruppe 1/2</i>	<i>Gruppe 3</i>	<i>Total</i>
Lunge	1	0	1
Psyche	0	1	1
Leber	0	0	0
Muskel	0	0	0
Nervensystem	0	0	0
Haut	0	0	0
Total	1	1	2

**Tabelle 7:** Schwerwiegende Ereignisse nach betroffenen Organsystemen

Die schwerwiegenden Ereignisse wurden hinsichtlich ihres möglichen kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation wie folgt beurteilt:

<i>Zusammenhang mit DAM:</i>	<i>Gruppe 1/2</i>	<i>Gruppe 3</i>	<i>Total</i>
Wahrscheinlich	0	0	0
Möglich	0	0	0
Kein Zusammenhang	1	1	2
Nicht beurteilbar	0	0	0
Total	1	1	2

**Tabelle 8:** Beurteilter kausaler Zusammenhang der schwerwiegenden Ereignisse mit der Studienmedikation

In Gruppe 2 verstarb ein Patient nach einem Motorradunfall an einer Komplikation (Verdacht auf Lungenembolie). Dieser Unfall ereignete sich unter transientser Methadonsubstitution (Auslandsferien) ohne kausalen Zusammenhang mit DAM (siehe Anhang).

In der Gruppe 3 kam es bei einem ebenfalls männlichen Patienten/innen aufgrund einer bekannten bipolaren affektiven Störung zur Exazerbation einer manischen Phase mit Erfordernis zur stationären Aufnahme (siehe Anhang). Ein Zusammenhang mit der peroralen DAM Medikation wurde von den behandelnden Ärzten verneint, ein Zusammenhang mit bestehendem Beikonsum von Kokain aber als möglich angesehen. Die Substitution mit DAM p.o. wurde für den Patienten/innen abgebrochen und (wegen der Hospitalisierung) auf Methadon umgestellt.

## 4.3 Zusätzliche Analysen

### 4.3.1 Vergleich von ausschliesslich i.v. konsumierenden Patienten/innen der HegeBe mit allen p.o. konsumierenden Patienten/innen

Der Verlauf der Haltequote aller drei Studiengruppen unter DAM p.o. zusammen genommen (Dauer der Behandlung seit Studienbeginn bis zum ersten Ausscheiden) wird in der nachfolgenden Abbildung 4 den Behandlungsepisoden aller übrigen mit DAM i.v. behandelten Patienten/innen ab Beginn der heroingestützten Behandlung gegenüber gestellt. Die Beobachtungsdauer der StudienPatienten/innen ab Studienbeginn (rote Linie) ist deutlich kürzer als diejenige der übrigen HegeBe Patienten/innen (blaue Linie). Nach 820 Tagen (zweieinviertel Jahren) ist für Studienpatienten/innen eine Haltequote von 73,6 % [95% K.I. 69,1-78,1%] zu beobachten. Der Vergleichswert für alle jemals mit DAM i.v. substituierten Patienten/innen liegt zum selben Zeitpunkt bei 48,1% [95% K.I. 46,4-49,9%] und damit klar niedriger.

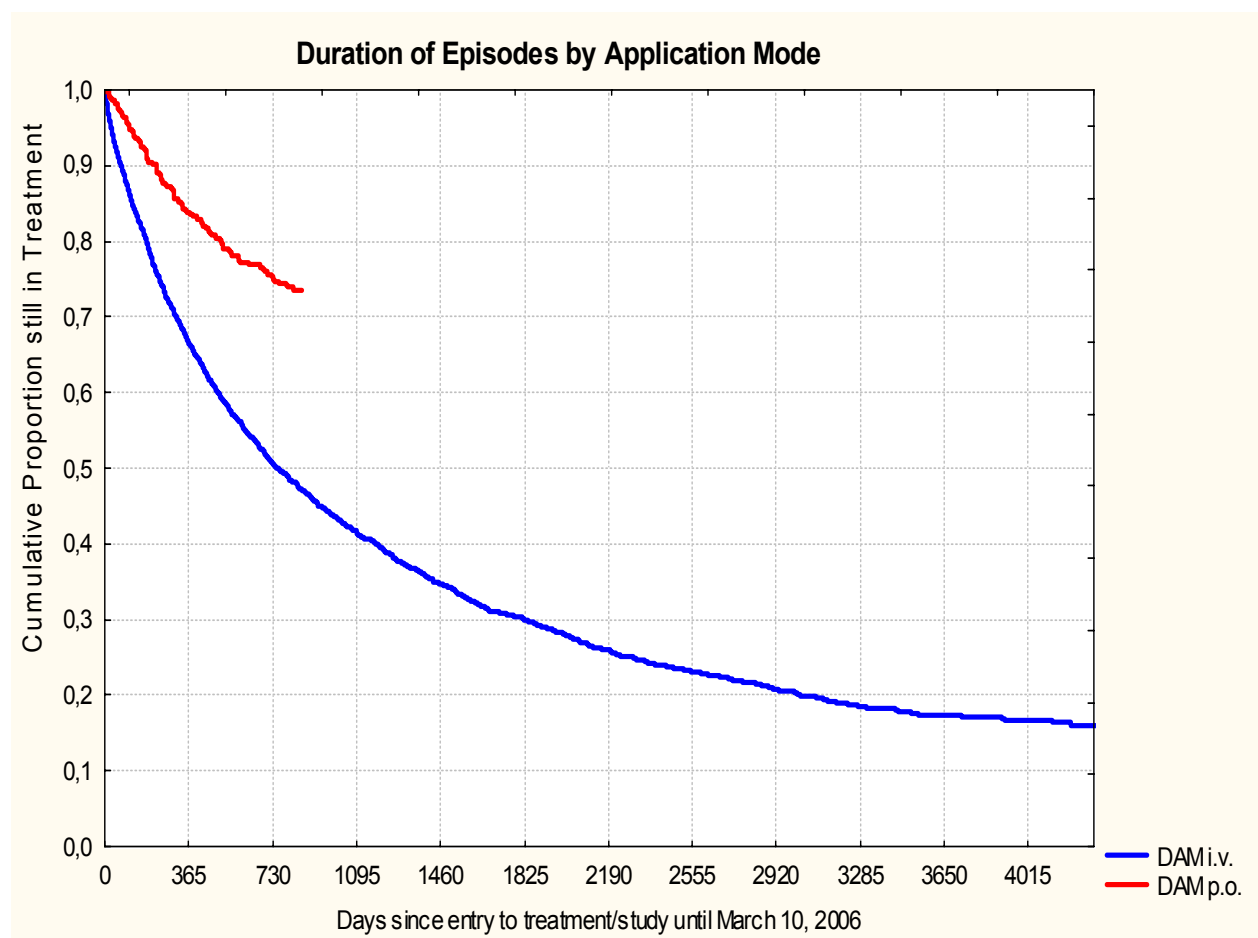


Abbildung 4: Haltequote gezählt ab Studienbeginn (DAM p.o.-Patienten) bzw. ab Eintritt in die HegeBe (intravenös konsumierende HegeBe Patienten) im zeitlichen Verlauf (Kaplan-Meier-Schätzung) bei jeglicher Tablettenmedikation versus ausschliesslich intravenösem oder i.m.-DAM-Konsum.

Zählt man die ununterbrochene Behandlungsdauer der in die DAM Tablettenstudie aufgenommenen Patienten/innen nicht ab Studienbeginn, sondern ab deren erster Einnahme von DAM p.o., dann entstehen mit DAM i.v. vergleichbar lange Beobachtungszeiten zur Verfügung (Abbildung 5). Nach 6  $\frac{3}{4}$  Jahren (2472 Tage) liegt hier für alle DAM p.o. Patienten/innen zusammengekommen die Haltequote bei 60,2 % [95% K.I. 49,8 – 70,5]. Der Vergleichswert für intravenös konsumierende Patienten/innen nach 6,75 Jahren liegt deutlich niedriger bei 23,6 % [95% K.I. 21,9-25,3%].

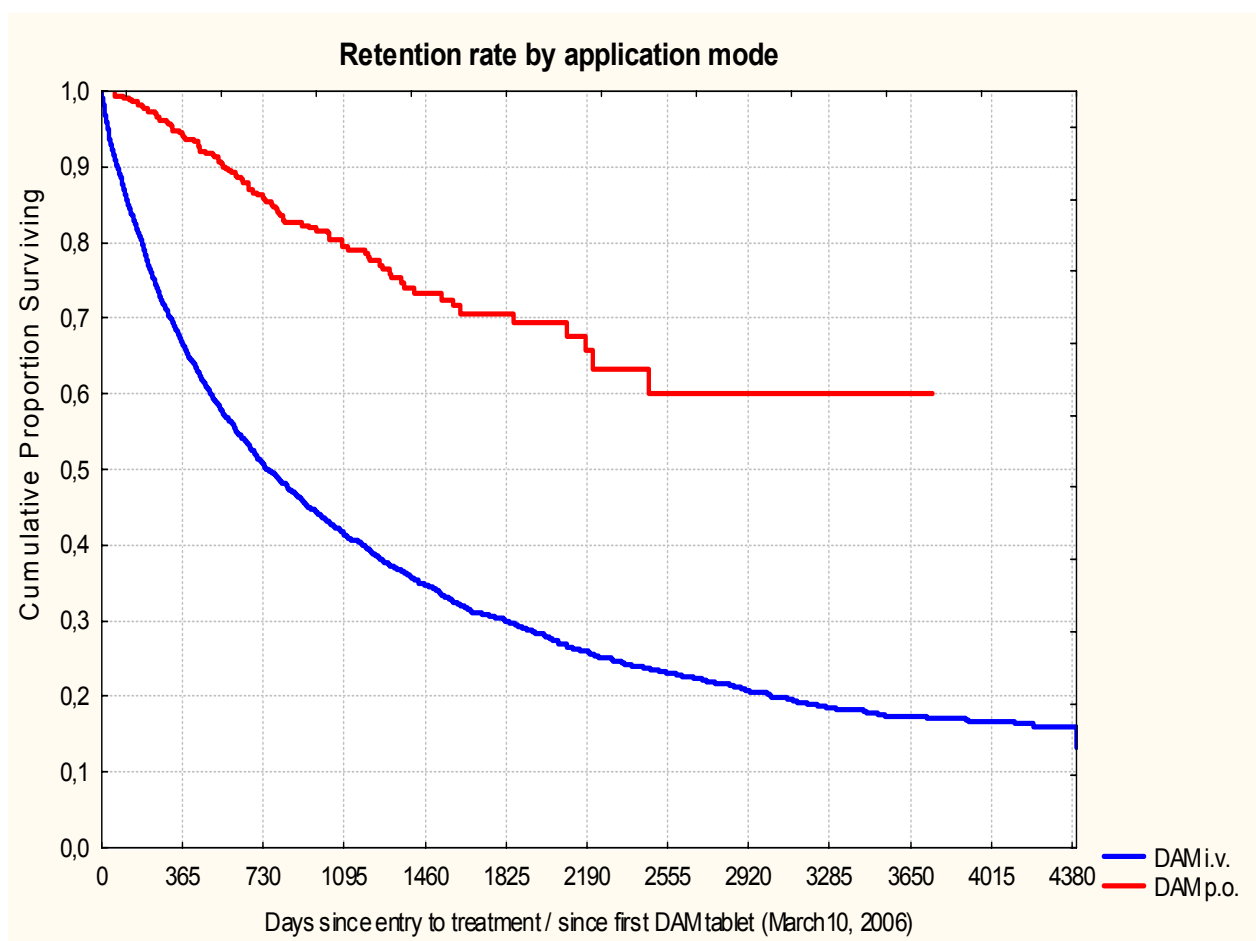


Abbildung 5: Haltequote gezählt ab Beginn der oralen Medikation (DAM p.o.-Patienten) bzw. ab Eintritt in die HegeBe (intravenös konsumierende HegeBe Patienten) im zeitlichen Verlauf (Kaplan-Meier-Schätzung) bei jeglicher Tablettenmedikation versus ausschliesslich intravenösem oder i.m.-DAM-Konsum.

Da der oralen Applikation eine spezifische Indikation zugrunde lag (vgl. 3.5.4 oben), war und ist eine Randomisierung der Patienten/innen auf die beiden

Behandlungsmodi (DAM p.o. versus DAM i.v.) nicht durchführbar. Infolge der Unmöglichkeit einer Randomisierung der Patienten/innen auf die beiden Behandlungsmodi (DAM p.o. versus DAM i.v.) bleibt letztlich methodologisch unbelegt, ob die Vergabe in Tablettenform allein kausal für die bessere Haltequote verantwortlich ist, oder ob sich lediglich Patienten/innen mit einer deutlich günstigeren Prognose oder höheren Eigeninitiative um die Heroinsubstitution in Tablettenform bemüht haben.

Das Vermögen unter Voll- oder Teilsubstitution mit DAM oral sowohl im Kurz- wie auch im Langzeitverlauf bessere Haltequoten in einer Substitutionstherapie zu erreichen, erscheint angesichts der langen Beobachtungsdauer, dem kohärenten Verlauf und der grossen Patientenzahl ( 1/3 des gesamten HegeBe Kollektivs von durchschnittlich 1000 Patienten) aber evident zu sein.

#### **4.3.2 Multiple Behandlungsepisoden bei ausschliesslich i.v. konsumierenden Patienten/innen versus p.o. konsumierenden Patienten/innen**

Patienten/innen, die aus der HegeBe ausscheiden, können bei Erfüllen der entsprechenden Kriterien erneut in die Heroin-gestützte Behandlung aufgenommen werden. Die Ordnungszahl jeder dergestalt erzeugten Wiederholungsbehandlungsperiode wird in der zentralen Datenbank des Instituts für Sucht- und Gesundheitsforschung registriert. In der nachfolgenden Graphik wurden alle diejenigen HegeBe-Patienten/innen die ausschliesslich intravenös DAM konsumierten, und deshalb nie in die DAM-Tablettenstudie eingeschlossen wurden, hinsichtlich möglicher Unterschiede im Austrittsgeschehen einer ersten, zweiten, oder höherzahligen Behandlungsepisode untersucht. Dieser Vergleich könnte mögliche Beschleunigungen („Drehtür-Effekt“) oder Verzögerungen (Stabilisierungen) im Austrittsgeschehen in Abhängigkeit der Anzahl der Behandlungsepisodes aufzeigen (Abbildungen 6 und 7).

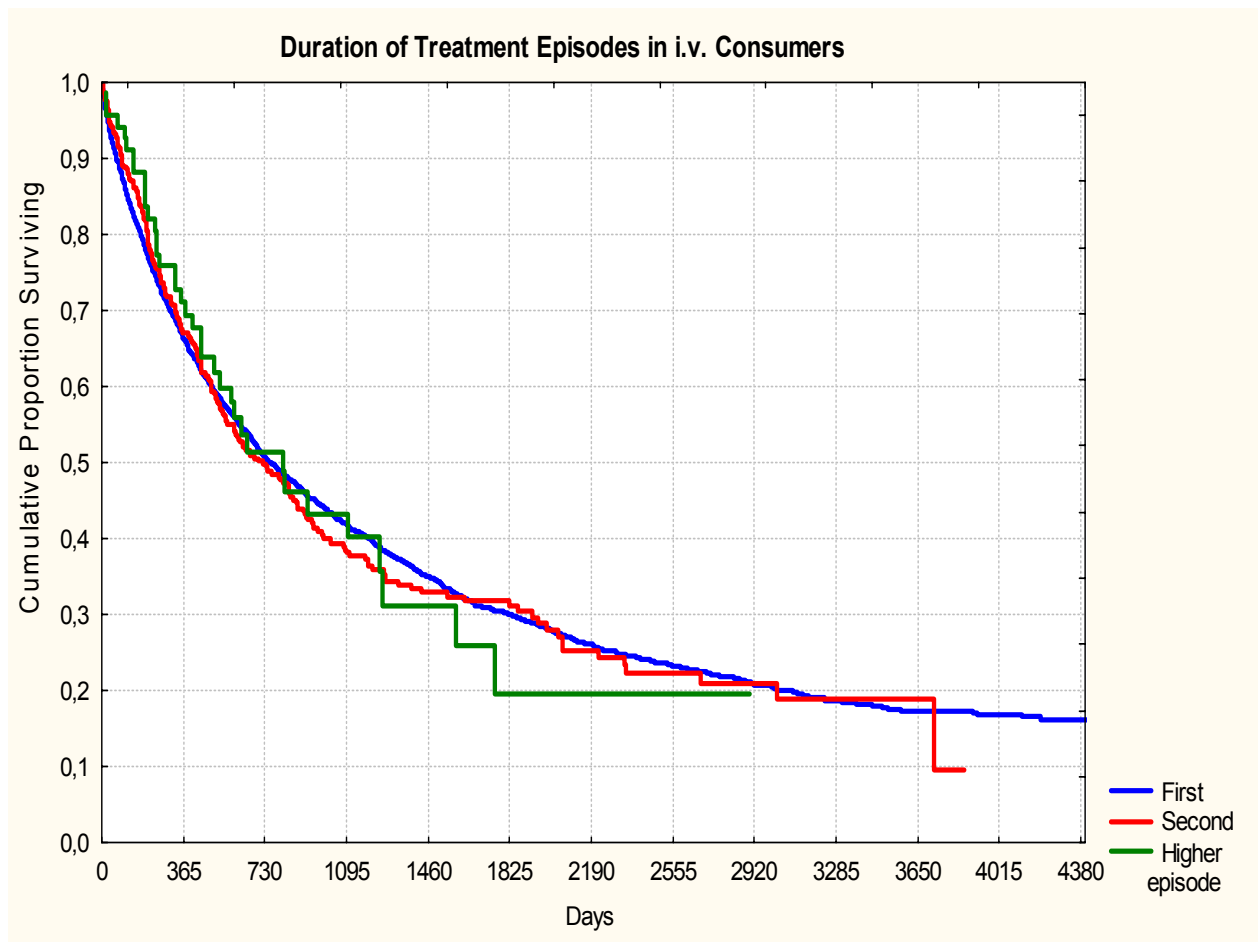


Abbildung 6: Haltequote multipler Behandlungsepisoden derselben Patienten/innen in der HegeBe bei ausschliesslich i.v. oder i.m. DAM Konsum (Datenstand vom 10.3. 2006)

Es zeigt sich jedoch, dass kaum Unterschiede zwischen ersten, zweiten, oder höherzahligen Behandlungsepisoden hinsichtlich deren durchschnittlicher Dauer bestehen. Auch ein Patient im dritten oder höheren Behandlungsversuch mit DAM i.v. besitzt also keine schlechteren Behandlungsaussichten als ein neu in die HegeBe aufgenommener Patient.



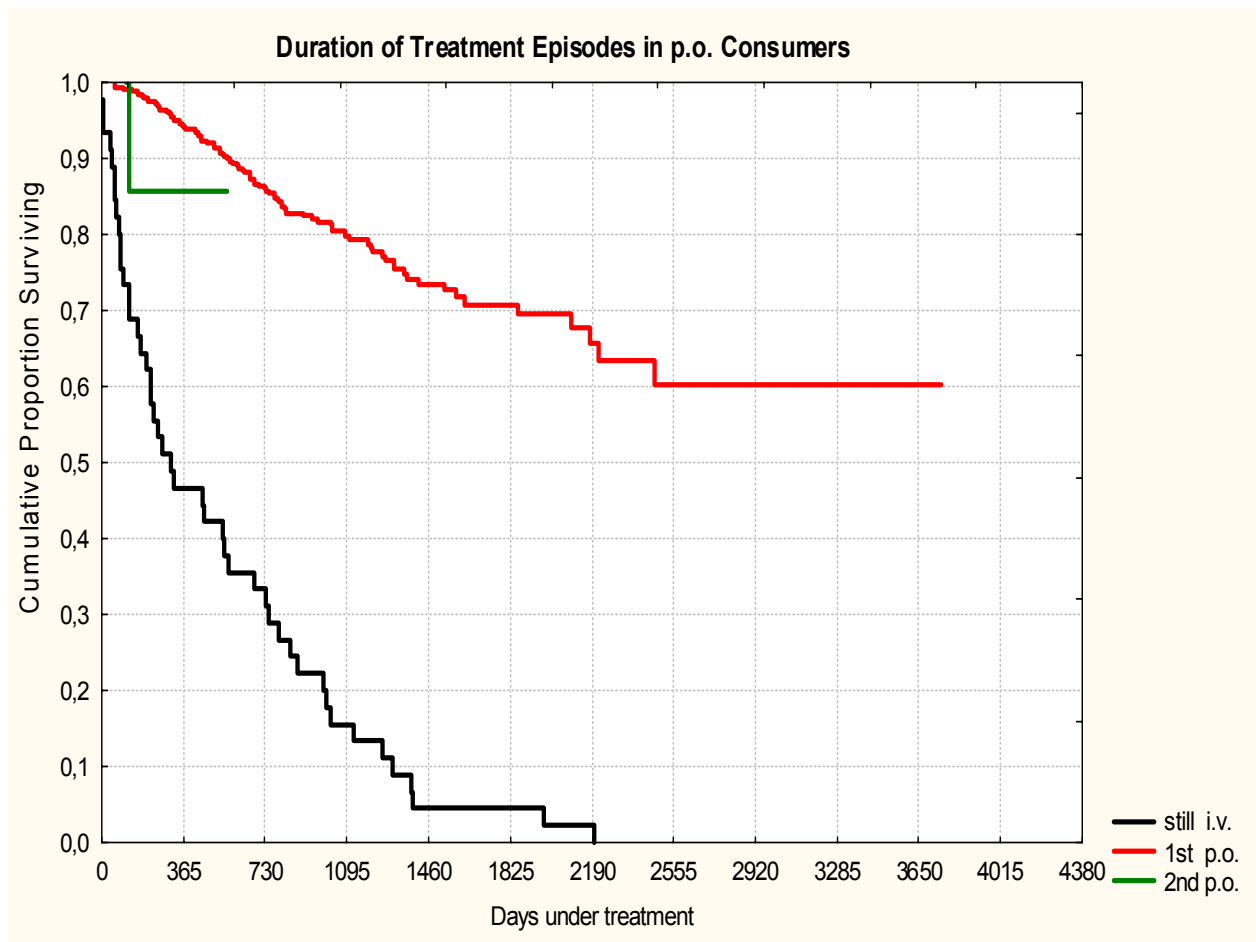


Abbildung 7: Haltequote multipler Behandlungsepisoden bei Patienten/innen mit oraler DAM-Medikation unterschieden nach letzter Konsumperiode unter i.v.-i.m.-Konsum versus peroraler Medikation mit möglichen repetitiven p.o.-Behandlungsepisoden (Datenstand vom 10.3. 2006)

Für die Patienten/innen mit einer jemals stattgefundenen Vergabe von DAM in Tablettenform wurde der Beginn der ersten Tablettenvergabe als der Beginn der ersten Behandlungsepisode unter DAM p.o. definiert. Viele dieser Patienten/innen wiesen allerdings schon vor Beginn der Behandlungsepisode mit DAM p.o. eine mit Austritt endende Episode unter DAM i.v. auf. Die Dauer solcher Vorläufer-Behandlungen wurde in der Abbildung 7 als Episode mit Medikation „still DAM i.v.“ bezeichnet. In einem konservativen Ansatz wurden nur solche Episoden gezählt, die nicht nahtlos in eine Umstellung auf DAM p.o. mündeten, sondern einen klaren Abbruch der i.v.-Substitution darstellten.

Auch unter DAM p.o. haben manche Patienten/innen ihre Substitutionsbehandlung abgebrochen und sind später wieder unter oraler DAM Medikation erneut in die HegeBe aufgenommen worden. Diese Episoden sind nachfolgend mit „2nd p.o.“ bezeichnet.

Es zeigt sich, dass die allfällig vorangegangenen intravenösen Behandlungsepisoden bei Patienten/innen mit späterer peroraler DAM-Substitution klar kürzer verlaufen sind und somit zu allen vergleichbaren Zeitpunkten eine geringere Haltequote aufwiesen als die nachfolgenden oralen Behandlungsepisoden derselben Patienten/innen. Die Behandlung unter DAM p.o. zeigt dann eine deutlich günstigere Haltequote, was als Verbesserung der Behandlungschancen zumindest für die hier betroffenen Patienten/innen anzusehen ist. Auch wenn dieser günstigere Verlauf nicht kausal auf die Tablettenform attribuiert werden kann (siehe oben 4.3.1), so ist doch ein deutlicher Unterschied festzustellen. Selbst wenn der günstigere Verlauf der Haltequote bei der oralen Medikation der Effekt einer Selbstselektion sein sollte (siehe auch 4.3.3), dann muss zumindest festgehalten werden, dass diese Form der Medikation dann die sie wählenden Patienten/innen auch deutlich besser motiviert, in der HegeBe zu verbleiben.

Ob sich diese Verbesserung auch innerhalb einer allfälligen 2. oralen Behandlungsepisode konservieren lässt, kann gegenwärtig wegen der geringen Fallzahl von DAM-p.o. Patienten/innen innerhalb einer zweiten p.o-Periode noch nicht erhoben werden.

#### **4.3.3 Kontrolle auf mögliche Selbst-Selektionseffekte bei DAM p.o. Patienten**

Die günstige Haltequote der oral substituierten Patienten/innen könnte möglicherweise ein Selektionsartefakt sein, wenn die zum Studienbeginn in oraler Substitution befindlichen Patienten/innen eine bezüglich Therapieverbleib und Nebenwirkungsanfälligkeit positiv verzerrte Auswahl aus allen HegeBe Patienten/innen darstellen. Schliesslich waren die meisten (287 von 403 angemeldeten) der Patienten/innen vor dem 1.10.2003 schon seit einiger Zeit mit DAM Tabletten in unterschiedlicher Form substituiert worden. Im Folgenden wird geprüft, ob tatsächlich Selbstselektionseffekte die Wirksamkeit der DAM p.o. Medikation erklären können.

Es wäre nun denkbar, dass Patienten/innen, die DAM p.o. erhalten haben, aber für eine Substitution in Tablettenform ungeeignet sind, schon vor dem Studienbeginn aus der HegeBe wieder ausgeschieden sind, und damit die erzielte Haltequote bei

den verbliebenen Patienten/innen durch ein Selektionsartefakt verzerrt worden wäre. Diese Hypothese wurde ansatzweise (wenngleich nicht methodologisch streng kausal interpretierbar) schon im vorangegangenen Bericht über das erste Studienjahr überprüft. Es fanden sich dort keine Hinweise auf eine Selbstselektion von für die orale DAM-Medikation besonders geeigneten Patienten.

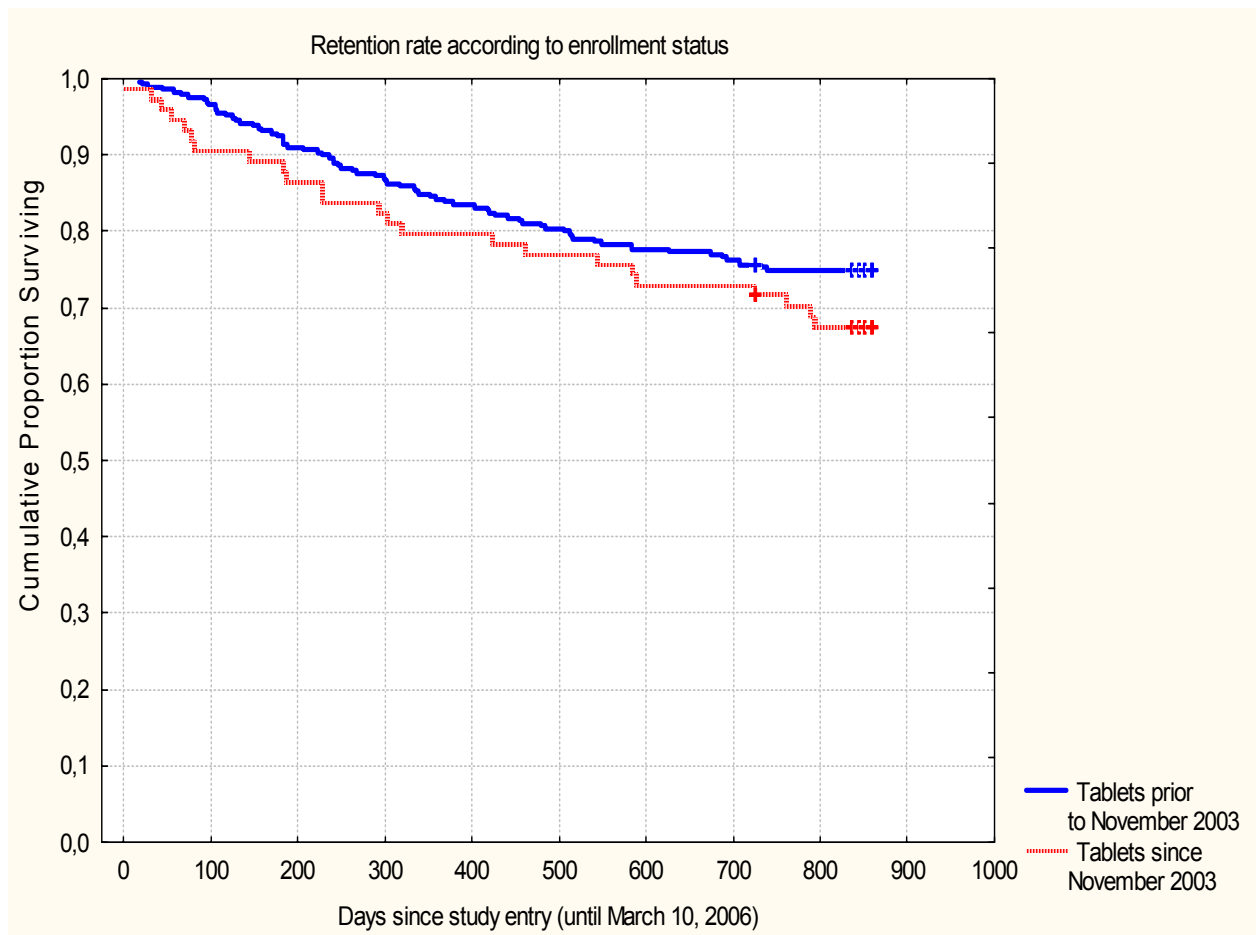


Abbildung 8: Haltequote (gezählt ab Studienbeginn) bei Patienten/innen mit oraler DAM-Medikation unterschieden nach Patienten, die bei Studienbeginn Therapie-naiv für DAM p.o. waren versus Patienten/innen mit vorherigem Konsum von DAM p.o. Datenstand vom 10.3. 2006

Weil diesem methodischen Einwand für die Interpretation der Ergebnisse bei seinem Zutreffen entscheidendes Gewicht beizumessen wäre, wurden die Ergebnisse aus dem zweiten Beobachtungsjahr erneut auf mögliche Selektionsartefakte überprüft. Dazu wurde zunächst der Verlauf der Haltequote bei bis zum November 2003 DAM-p.o.-naiven Patienten/innen mit derjenigen von bereits vorher auf DAM p.o. umgestellten Patienten/innen miteinander verglichen (Abbildung 8). Wenn die vorab auf Tabletten umgestellten Patienten/innen eine positive Selektion unter allen auf Tabletten einstellbaren Patienten/innen darstellten, dann sollte der weitere Verlauf

der Haltequote stabiler sein (weil ungeeignete Patienten/innen schon im Vorfeld ausgeschieden sind) als derjenige bei neu auf Tabletten eingestellten Patienten/innen.

Aus der obigen Abbildung 8 ergeben sich jedoch auch im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren keine Hinweise auf diesbezüglich relevante Unterschiede.

Patienten/innen mit einem Tablettenbeginn ab dem November 2003 erreichen 793 Tage nach Studienbeginn eine Haltequote von 0,6741, die Patienten/innen mit einem früheren Start liegen 739 Tage nach Studienstart bei 0,749. Der zugehörige statistische Test (Logrank-Test) erreicht mit einem Chiquadratwert von 1,68 (d.f.=1, p = 0.1949) keine Signifikanz.

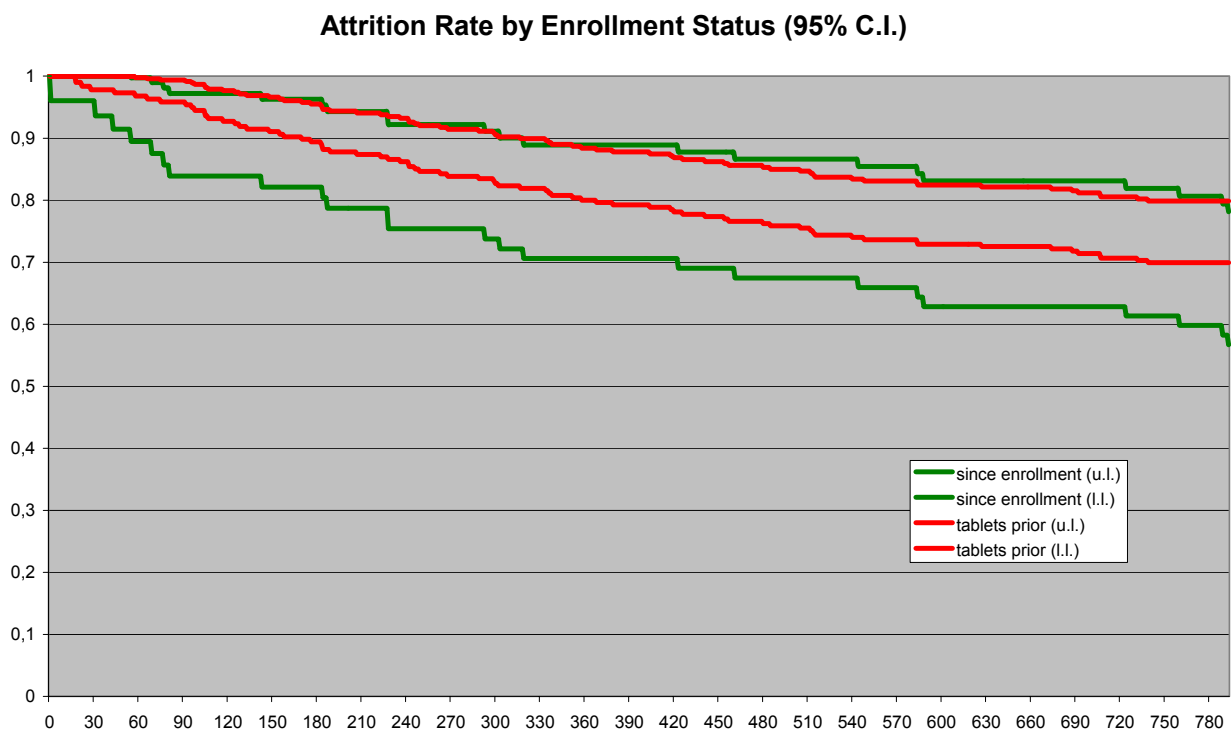


Abbildung 9: Konfidenzbänder der Haltequoten (gezählt ab Studienbeginn) bei Patienten/innen mit oraler DAM-Medikation unterschieden nach Patienten, die bei Studienbeginn Therapie-naiv für DAM p.o. waren versus Patienten/innen mit vorherigem Konsum von DAM p.o. Datenstand vom 10.3. 2006

Wie aus Abbildung 9 unmittelbar ersichtlich wird, kann über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg als gesichert gelten, dass sich Tabletten-naive und neu auf Tabletten umgestellte Patienten/innen im Verlauf ihrer Haltequote sehr

ähnlich sind. Auch über den verlängerten Beobachtungszeitraum hinweg ergeben sich damit keine Hinweise, die darauf hindeuten würden, dass die günstigen DAM p.o. Ergebnisse das Resultat einer Selbstselektion von besonders geeigneten Patienten/innen darstellen.

Als letzte Analysen zum Thema potentielle Selbstselektion wollen wir die Haltequoten für Tabletten-naive Patienten/innen nach genau einem und zwei Jahre präsentieren:

Haltequote für Tabletten-naïve Patienten/innen nach genau einem Jahr (365 Tage):  
0.7973 (0.7057 - 0.8888)

Haltequote für Tabletten-naïve Patienten/innen nach genau zwei Jahren (730 Tage):  
0.7162 (0.6135-0.8189)

Aus diesen Zahlen geht zweierlei hervor: selbst in der relativ kleinen Gruppe der Tabletten-naiven Patienten/innen (im ITT Kollektiv N=74) liegt das untere Limit des 95% Konfidenzintervalls höher als 0.7, d.h. auch für diese Gruppe gilt, dass sie eine statistisch bessere Haltequote erreicht als historische Kontrollen mit DAM i.v. Medikation. Zum zweiten gilt auch für diese Gruppe, dass es im zweiten Jahr keinerlei Anzeichen für einen beschleunigten Drop-out Prozess gibt. Im Gegenteil: auch in diese Gruppe verlangsamt sich die Drop-out rate deutlich (erstes Jahr: 20.3%; zweites Jahr: 10.2% der Patienten, die am Anfang des jeweiligen Jahres noch in Behandlung standen).

Insgesamt lässt sich also sagen, dass aufgrund der vorhandenen Datenlage ein Selbstselektionseffekt als Hauptursache der gefundenen Ergebnisse zur Wirksamkeit der DAM p.o. Medikation ausgeschlossen werden kann.

## 5. Diskussion

Ziel dieser Studie war die erweiterte Dokumentation der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der peroralen Applikation von DAM in Form von Diaphin®Tabletten immediate release und slow release in einer prospektiv dokumentierten Kohorte. Die Hauptzielgrößen waren dabei die Haltequote in der Behandlung sowie die Rate schwerwiegender Ereignisse laut ärztlichem Urteil.

Der Beobachtungszeitraum der 128 (Gruppe 1/ 2) + 237 (Gruppe 3) = 365 einbezogenen Probanden betrug hier mindestens zwei Jahre. Für die Beurteilung der oralen Applikation ist insbesondere der Verlauf der Behandlung in der Gruppe mit ausschliesslich oraler Applikation bei Studienbeginn (ITT-Prinzip zur Auswertung) relevant, d.h. in der Gruppe 1/2: Die Haltequote unter DAM oral lag in der Studienperiode deutlich besser als per Studienhypothese ursprünglich postuliert worden war. Da hinsichtlich der kinetischen Eigenschaften orale Formen im Vergleich zur i.v. Form des DAM in den subjektiven Wirkungsempfindungen erheblich reduziert sind, wurde eine verringerte Haltequote im Vergleich zur intravenösen Applikation erwartet. Als Ziel sollte unter peroraler Substitution die Haltequote nach dem ersten Jahr um nicht mehr als 7% (vorgegebener Toleranzbereich) ungünstiger verlaufen, als die für DAM i.v. bekannte Ein-Jahres-Haltequote von 70%.

Die erzielte Haltequote übertraf mit 80,4 % nach 368 Tagen (95% K.I. = 73,5 - 87,3%) die der historischen Kontrollen aber unerwartet deutlich. Auch nach mindestens zwei Jahren Beobachtungszeit zeigte die rein oral substituierte Gruppe 1/2 eine Haltequote von 74,2% (Kaplan-Meier Schätzer, 95%-K.I. = 66,6-81,8), und lag damit über der Haltequote nach einem Jahr für DAM i.v. Zusätzlich hat sich die Drop-out Rate, d.h. die bedingte Wahrscheinlichkeit, im zweiten Jahr aus der Behandlung auszusteigen, gegenüber dem ersten Beobachtungsjahr mehr als halbiert, von 19,7 % auf nur noch 7,6%. Offensichtlich ist unter oraler Substitution mit DAM eine gute Stabilisierung der betroffenen Patienten/innen entsprechend der gewünschten Therapieziele möglich.

Es wurden verschiedene zusätzliche Analysen zu methodologischen Teilaspekten durchgeführt. Dabei stellte sich heraus,

- dass bei denjenigen Patienten, die von einer intravenösen auf eine perorale Applikationsform umgestellt wurden, eine deutliche Verbesserung ihrer Chancen zum Verbleib in der HeGeBe erreicht werden konnte; und
- dass die Aussagen über Wirksamkeit von DAM p.o. auch für die Teilgruppe der Tabletten-naiven Patienten/innen zutreffen. Mit anderen Worten, auch diese Teilgruppe erzielte nach einem Jahr eine höhere Haltequote als die historische Kontrollgruppe mit DAM i.v. Medikation.

Die Ergebnisse sind aufgrund des Studiendesigns nicht zwingend kausal zu interpretieren. Dennoch zeigt sich, dass die geprüften galenischen Formen von DAM insgesamt mindestens ebenso effektiv eingesetzt werden können wie DAM i.v.

Zur Beantwortung der Frage, ob es gelingt, auch mit anderen Opiaten diese guten Ergebnisse bei diesem Patientengut zu wiederholen, bleibt eine randomisierte Studie, die DAM p.o. mit anderen oralen Substitutionsmöglichkeiten (z.B. Morphin, Hydromorphon, Oxycodon oder anderen Opiaten) vergleichen könnte, potenziell interessant,.

Insgesamt lässt sich (wie bereits im Bericht zum ersten Studienjahr) feststellen, dass die Abgabe von DAM in Tablettenform die Haltequoten in der gesamten HeGeBe positiv beeinflussen kann. Das heisst nicht nur, dass schwer abhängige Patienten/innen, die nicht i.v. konsumieren wollen, erreicht werden, sondern dass sie auch in hohem Masse in der Behandlung gehalten werden können.

In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse konnte die Studien-Hypothese im zweiten Beobachtungsjahr ebenfalls akzeptiert werden: Die Rate der schwerwiegenden Ereignisse über Jahresfrist liegt sowohl in den Gruppen 1 und 2 (ausschliesslich orale Applikation) mit 1% als auch in der Gruppe 3 mit 0,5% (Mischapplikation) niedriger als die bei DAM i.v. und i.m. konsumierenden Patient/innen historisch beobachtete jährliche Rate von 4,3%. Der im Studienprotokoll definierte Grenzwert von 8%, bei dessen Überschreitung ein Abbruch der Studie erwogen werden sollte, liegt bedeutsam höher als die in der Tablettenstudie erreichten Raten. Im Vergleich zum ersten Beobachtungsjahr ist die Inzidenz der serious adverse events zurückgegangen.

Im Verlauf der nun schon zwölf Jahre andauernden Erfahrung der Ärzteschaft in der HegeBe mit den Nebenwirkungen von Heroin könnte argumentiert werden, dass möglicherweise eine „Meldemüdigkeit“ bei unerwünschten Ereignissen eingetreten sein könnte. Da die Nebenwirkungen von Heroin den beurteilenden Ärzten nach Millionen von Applikationsdosen sattem bekannt sind, werden diese möglicherweise stärker als „normal“ erlebt, und nicht mehr an die Meldestelle des Instituts für Sucht- und Gesundheitsforschung weitergeleitet. Dieser Effekt kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Allerdings spricht vieles dafür, dass sich eine solche Meldemüdigkeit bei den nicht als schwerwiegend einzustufenden, weniger dramatisch verlaufenden Ereignissen stärker auswirkt als bei Hospitalisationen, lebensbedrohlichen Ereignissen und Todesfällen („serious adverse events“). Um hier allerdings ganz sicher zu gehen, dass nicht Meldegewohnheiten adaptativ eine systematische Unterschätzung der „serious adverse events“ Rate bedingen, wären für die Zukunft systematische Rater-Schulungen in der behandelnden Ärzteschaft der HegeBe vonnöten. Für die hier vorgelegten Daten allerdings kann wohl mit ausreichender Sicherheit festgehalten werden, dass die perorale Vergabe von DAM auch im zweiten Beobachtungsjahr keine erhöhten Risiken im Vergleich zur intravenösen Vergabe von DAM nach sich zieht.

Aus der explorativen Analyse der unterschiedlichen Behandlungsepisoden ergab sich für die DAM p.o. Medikation zusätzlich ein wichtiges Argument: Während intravenös konsumierende HegeBe Patienten/innen mit abgebrochenen Behandlungen im Falle ihres Wiedereintritts eine mehr oder weniger unveränderte Chance zum Verbleib in einer zweiten (oder höheren) Behandlungsepisode aufwiesen, hat sich bei Patienten/innen, die von einer i.v.-Medikation auf eine perorale Medikation mit DAM umgestiegen sind, eine klare Verbesserung der Haltequote in dieser zweiten Medikationsperiode ergeben. Dies ist kein Artefakt aus der Zählung der Periodenzeiten: Denn verglichen wurden nur solche i.v.-Episoden vor der ersten peroralen Behandlungszeit, die in sich abgeschlossen waren und nicht nahtlos in eine Umstellung auf DAM p.o. geendet sind. Letztere, intravenöse „Vorläuferzeiten“ unmittelbar vor der ersten, peroralen Behandlungsphase wurden (so vorhanden) in dieser Analyse aus der Betrachtung ausgeschlossen. Sollten also lediglich die für eine perorale Medikation besonders geeigneten Patienten/innen in diese Applikationsform aufgenommen worden sein (methodisches Argument der positiven Risikoselektion), dann muss zumindest konzediert werden, dass dadurch



diesen Patienten/innen ihre günstigere Risikokonstellation auch nicht „verbaut“ wurde durch den Verbleib in einer für sie risikoreicheren und weniger geeigneten (z.B. intravenösen) Behandlungsform.

Die Verbreiterung des therapeutischen Spektrums innerhalb der HegeBe kann als gelungen bezeichnet werden. Der randomisierte Vergleich von DAM p.o. gegen andere orale Applikationsformen von Opioiden bleibt aus methodologischer Sicht aus verschiedenen Gründen wünschenswert: zum einen ergibt sich daraus vielleicht eine weitere Verbreiterung von wirksamen Substitutionsmedikationsstrategien, und zum anderen könnte man in einem randomisierten Versuch mit Tabletten-naiven Patienten/innen Selbstselektionseffekte definitiv ausschliessen. Eine solche randomisierte Studie ist aber nicht notwendig, wenn es um die Beurteilung der Wirksamkeit und Safety von DAM p.o. geht. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen unserer Meinung nach deutlich, dass DAM p.o. als Substitutionsmedikation mindestens ebenso wirksam wie DAM i.v. ist und auch hinsichtlich Verträglichkeit und Sicherheit keine schlechteren Kennwerte aufweist. Hinsichtlich Wirksamkeit gemessen als Haltequote hat sich sogar eine Überlegenheit von DAM p.o. in der berichteten Studie im Vergleich zu historischen Kontrollen mit DAM i.v. Medikation gezeigt.

## 6. Literatur

- Frick, U., M. Gerlich, et al. (2003). Applikationsformen von Diacetylmorphin und unerwünschte Arzneimittelwirkungen: April 2001 bis Oktober 2003. Forschungsbericht aus dem Institut für Suchtforschung. Zürich, Institut für Suchtforschung.
- Frick, U., F. Güttinger, et al. (2005). Kohortenstudie zur Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit von Diacetylmorphin in peroraler Verabreichung bei opioidabhängigen Probanden. Forschungsbericht No. 203 aus dem Institut für Suchtforschung, Zürich. Forschungsberichte aus dem Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung. Zürich.
- Frick U., Rehm J., Kovacic S., Ammann J., Uchtenhagen A. (2006). A prospective cohort study on orally administered heroin substitution for severely addicted opioid users. *Addiction*, **101**(11), 1631-1639.
- Goodman Gilman, A., T. Rall, et al. (1991). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, McGraw-Hill.
- Hartwig, C., S. Lerch, et al. (2003). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Heroin gestützten Behandlung (HegeBe) im Zusammenhang mit verschiedenen Applikationsformen in den Jahren 2001/2002 - Eine Auswertung der Statistik der HegeBe Meldestelle sowie einer Befragung im Rahmen der klinischen Monitors. Zürich, Institut für Suchtforschung.
- Judson, H. (1973). *Heroin Addiction in Britain*. New York / London, Harcourt Brace Jovanovich.
- Rehm, J. and B. Fischer (2000). "Heroingestützte Therapie für Opiatabhängige - weder Allheilmittel noch Teufelswerk." *Suchttherapie* **1**(2): 57-62.
- Rentsch, K., G. Kullak-Ublick, et al. (2001). "Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in subjects who are addicted to narcotics." *Clinical Pharmacology Therapy* **70**(3).
- Sinnett, E., C. Arata, et al. (1974). Methods of administration of street drugs: stereotypes, actuality and perceived dangers. quoted in Platt (1987).
- Stimson, G. and E. Oppenheimer (1982). *Heroin Addiction. Treatment and Control in Britain*. London / New York, Tavistock.

## 7. Anhang: Auflistung der schwerwiegenden Ereignisse

### Fall 1:

<i>Gruppe:</i>	3
<i>Geschlecht:</i>	männlich
<i>Geburtsjahr:</i>	1966
<i>Eintritt in Behandlung:</i>	07.07.2003
<i>Tagesdosis:</i>	360 mg DAM i.m.
<i>Ereignisdatum:</i>	12.12.2005
<i>DAM-Dosis unmittelbar vor Ereignis:</i>	360 mg DAM i.m.
<i>Symptomatik, Verlauf, Endzustand:</i>	manische Exazerbation bei bekannter bipolarer affektiver Störung. Exzessiver Kokainkonsum. Dysphorische Stimmungslage, affektiv inadäquat. Verhalten im Injektionsraum aggressiv, was zur Umstellung auf Methadon geführt hat.
<i>Verdachtsdiagnose:</i>	
<i>Notfallmassnahmen, Therapie:</i>	<b>Hospitalisierung</b> zur psychischen Stabilisierung und stationärem Teilentzug von Kokain
<i>Kausaler Zusammenhang mit DAM:</i>	kein Zusammenhang, Zusammenhang eher mit Kokainkonsum
<i>Relevante Untersuchungsergebnisse:</i>	chronische Hepatitis C
<i>Gleichzeitig verabreichte Medikamente:</i>	Carbamazepin (Tegretol) 800 mg/die seit 7.7.2003 Zyprexa 30 mg/die p.o. (seit 14.12.2005)
<i>Bemerkungen:</i>	Massiver Kokainkonsum in letzter Zeit. Tabakkonsum.

## Todesfälle

<b>Fall 1:</b>
----------------

Verkehrsunfall während Ferien in Indien.

<i>Gruppe:</i>	2
<i>Geschlecht:</i>	männlich
<i>Geburtsjahr:</i>	1961
<i>Eintritt in Behandlung:</i>	27.10.2003
<i>Tagesdosis:</i>	1400mg p.o.
<i>Todesdatum:</i>	29.12.2005 (nicht sicher)
<i>Datum und Dosierung der letzten DAM-Dosis vor:</i>	120mg Methadon/die (Ferien seit 24.11.2005)
<i>Todesursache:</i>	Komplikationen nach einem Motorradunfall, unmittelbare Todesursache nicht bekannt (Todesbescheinigung durch „Vruwdavaw Hospital Goa“, Indien); Verdacht auf Lungenembolie
<i>Kausaler Zusammenhang mit DAM:</i>	Kein Zusammenhang
<i>Gleichzeitig verabreichte Medikamente:</i>	keine
<i>Erkrankungen:</i>	Persönlichkeitsstörung mit emotional-instabilen und selbstunsicheren Anteilen, Opioid-Abhängigkeit, HIV-positiv, HCV-Infektion
<i>Beikonsum:</i>	Cannabis